

**Über den Verlauf der Idiopathischen Pulmonalen Fibrose und den Einfluss
klinischer Exazerbationen mit nachfolgender stationärer Behandlung
auf Krankheitsprogress und Überleben**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs der Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Andreas Baumann

geb. in Düren – Birkesdorf

Gießen 2015

Aus der Ambulanz für fibrosierende Lungenerkrankungen,
Leiter: Prof. Dr. med. Andreas Günther,
der medizinischen Klinik II der Justus-Liebig-Universität-Gießen,
Direktor: Prof. Dr. med. Werner Seeger

Gutachter: Prof. Dr. med. A. Günther

Gutachter: Prof. Dr. med. J. Teichmann

Tag der Disputation: 30.06.2016

Inhaltsverzeichnis:

Über den Verlauf der Idiopathischen Pulmonalen Fibrose und den Einfluss klinischer Exazerbationen mit nachfolgender stationärer Behandlung auf Krankheitsprogress und Überleben	1
1. Einleitung:.....	1
1.1. Die Idiopathische Pulmonale Fibrose:	1
1.1.1. Die historische Begriffsentwicklung der interstitiellen Lungenerkrankung hin zur Idiopathischen Pulmonalen Fibrose:.....	1
1.1.2. Das klinische Bild und der aktuelle Begriff der IPF:	4
1.1.3. Diagnostik und Befundinterpretation:.....	5
1.1.3.1. Klinische Präsentation, Anamnese und funktionelle Parameter:.....	5
1.1.3.2. Transbronchiale Biopsie und bronchoalveoläre Lavage:	7
1.1.3.3. Die HRCT in der Diagnostik der IPF:	8
1.1.3.4. Die histologische Diagnose des UIP – Musters:	9
1.1.4. Epidemiologie:	10
1.1.4.1. Prävalenz und Inzidenz der IPF:	10
1.1.4.2. Medianes Überleben und Mortalität der IPF:.....	13
1.1.4.3. Mögliche Prognose- und Risikofaktoren der IPF:.....	13
1.2. Die Exazerbation der IPF:	14
1.2.1. Die Primäre Exazerbation der IPF – „ <i>Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis – AE-IPF</i> “:	14
1.2.1.1. Definition und klinisches Bild der AE – IPF:	14
1.2.1.2. Inzidenz der AE - IPF:	15
1.2.1.3. Mortalität der AE – IPF:	16
1.2.1.4. Mögliche Auslöser der AE – IPF:	16
1.2.2. Nicht primäre Exazerbation der IPF:.....	17
1.2.2.1. Epidemiologie der nicht primären Exazerbation:.....	17
1.2.2.2. Ätiologie der nicht primären Exazerbation:.....	17
1.2.3. Therapie der IPF Exazerbation:.....	18
1.2.4. Der Exazerbationsbegriff ausgewählter pulmonaler Erkrankungen:.....	19
1.2.4.1. Der Exazerbationsbegriff der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD):.....	19
1.2.4.2. Der Exazerbationsbegriff des Asthma bronchiale:	19
1.2.4.3. Der Exazerbationsbegriff der zystischen Fibrose:.....	20
1.3. Die Pathogenese der IPF:	20
1.4. Hypothese dieser Arbeit:	23

2. Patienten und Methoden:	24
2.0. Ethikkommissionsvotum:	24
2.1. Studiendesign und Definition der Exazerbation im weiten Sinne:	24
2.2. Vorliegendes Datenmaterial:	25
2.2.1. Patientenbezogene demographische Daten:	25
2.2.2. Daten zur speziellen Krankheitsanamnese der IPF und auftretender Exazerbationen:	25
2.2.3. Komorbiditäten:	25
2.2.4. Lungenfunktions- und laborchemische Daten:	26
2.2.5. Daten zur mikrobiellen Diagnostik:	27
2.2.6. Daten zur Pharmakotherapie:	27
2.2.7. Befunde bildgebender Verfahren:	27
2.2.8. Gewinnung der erfassten diagnostischen Befunde:	27
2.2.8.1. Gewinnung mikrobiologischer Befunde:	27
2.2.8.2. Erhebung lungenfunktioneller Parameter:	28
2.2.8.3. Erhebung laborchemischer Parameter:	28
2.2.8.4. Erhebung demographischer, anamnestischer, pharmakotherapeutischer und sonstiger Daten:	28
2.3. Patienten:	29
2.4. Ein- und Ausschlusskriterien:	30
2.4.1. Diagnose der IPF:	30
2.4.2. Diagnose einer Exazerbation:	31
2.5. Statistik:	31
2.5.1. Generelle Darstellung und Testung der Daten:	31
2.5.2. Darstellung und Auswertung funktioneller und physiologischer Daten:	32
2.5.3. Darstellung und Auswertung mikrobiologischer Befunde:	32
2.5.4. Darstellung und Auswertung von Exazerbationen, Überlebensraten und der Mortalität:	32
2.5.5. Darstellung und Auswertung von potentiellen Risikofaktoren für eine Exazerbation:	33
2.5.6. Darstellung und Auswertung des C – reaktiven Peptids (CRP) und anderer Surrogatparameter einer Exazerbation:	34

3. Ergebnisse:	35
3.1. Klinische Daten:	35
3.1.1. Alter und Geschlecht der Patienten:	35
3.1.2. Diagnostische Daten:	35
3.1.2.1. Diagnosesicherung der IPF:	35
3.1.3. Begleiterkrankungen:	36
3.1.4. Rauchstatus der Patienten:	37
3.1.5. Die Vitalkapazität und Ein – Sekunden – Ausatemkapazität zum Zeitpunkt der Erstdiagnose:	37
3.2. Die primäre und sekundäre Exazerbation der IPF und ihr klinisches Bild:	38
3.2.1. Verteilung der Diagnosen bei Entlassung:	38
3.2.2. Mikrobielle Diagnostik einer vermuteten Infektion:	38
3.2.3. Mögliche Surrogatparameter einer Infektion:	40
3.2.3.1. Laborparameter:	40
3.2.3.2. Klinische Surrogatparameter:	41
3.2.4. Prognostischer Wert des C – reaktiven Peptids für das Überleben der Patienten:	41
3.2.5. Die antimikrobielle Therapie während der stationären Behandlung:	42
3.2.6. Die Notwendigkeit der intensivmedizinischen Therapie und die Rolle der Infektion in diesem Zusammenhang:	44
3.2.7. Anteil von Exazerbationen mit letalem Ausgang bzw. deren Mortalität:	45
3.3. Potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung einer Exazerbation:	45
3.3.1. Demographische Daten als mögliche Risikofaktoren:	46
3.3.2. Rauchen als möglicher Risikofaktor:	46
3.3.3. Begleitkrankungen als Risikofaktoren:	46
3.3.4. Das Ausmaß der restriktiven Ventilationsstörung als eigenständiger Risikofaktor:	47
3.3.5. Mögliche medikamentöse Risikofaktoren:	49
3.4. Der mittel – und langfristige Krankheitsverlauf der exazerbierten IPF:	50
3.4.1. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten nach dem Eintreten der ersten Exazerbation:	50
3.4.2. Der langfristige Abfall der Vitalkapazität im Rahmen der primären und sekundären Exazerbation:	51

4. Diskussion:	51
4.1. Die Methodik dieser Arbeit:	51
4.2. Der Einfluss der primären und sekundären Exazerbation der IPF auf Krankheitsverlauf und Überleben:	52
4.3. Risikofaktoren der Exazerbation und erhöhten Mortalität:	54
4.4. Die infektexazerbierte IPF:	57
4.4.1. Viren der Familie Herpesviridae in IPF - Patienten:	58
4.4.2. Das Hepatitis C – Virus in IPF – Patienten:	61
4.4.3. Bakterielle Infektionen:	62
4.5. Die Rolle nicht infektiöser sekundärer Ursachen der Exazerbation der IPF:	64
4.6. Konsequenzen der Ergebnisse im klinischen Alltag für Diagnostik, Therapie und Prophylaxe:	65
4.7 Therapieaussichten / Aussichten:	66
4.8.1. Zusammenfassung:	67
4.8.2. Recapitulation/Abstract:	68
5. Abkürzungsverzeichnis:	70
6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis:	71
7. Literaturverzeichnis:	72
8. Erklärung zur Dissertation:	92
9. Danksagung:	93

1. Einleitung:

1.1. Die Idiopathische Pulmonale Fibrose:

1.1.1. Die historische Begriffsentwicklung der interstitiellen Lungenerkrankung hin zur Idiopathischen Pulmonalen Fibrose:

Nachdem durch die klinische Beschreibung der zystischen Zirrhose und der Lymphangitis reticularis durch Rindfleisch und P. von Hansemann 1897 und 1898 erstmals eine fibrotische Lungenerkrankung Erwähnung fand¹⁵, folgte durch Hamman und Rich 1944 anhand einer Fallstudie von vier Patienten, die eine schwerwiegende und in kurzer Zeit in einer respiratorischen Insuffizienz endende Erkrankung erlitten, eine histopathologische Beschreibung⁶⁶. Diese Erkrankung entwickelte sich ohne erkennbare Ursache oder bekannte Vorerkrankungen der Patienten. Die Lungen der Patienten zeigten in der makroskopischen Auswertung peripher basal betonte zystische Veränderungen und Vernarbungen sowie das mikroskopische Bild einer mononukleären Zellinfiltration⁶⁶. Dieses, nach ihrer Beschreibung als Hamman – Rich – Syndrom bezeichnete Krankheitsbild, wurde zumeist als Ausgangspunkt der Klassifikation interstitieller Lungenerkrankungen angesehen¹¹⁰. John Guyett Scadding postulierte zu Beginn der 1960er Jahre eine Unterteilung der „*chronic diffuse interstitial fibrosis of the lungs*“¹⁶³. Er räumte bereits ein, dass unter dieser Bezeichnung eine Reihe von Erkrankungen gefasst werden können. Auf der einen Seite schloß er solche, deren Ätiologie schon weitgehend bekannt war wie die Sarkoidose, pulmonale Tuberkulose, Pneumokoniosen und inflammatorische Prozesse aus seiner Betrachtung aus: „*If we exclude cases which can reasonably be included in one of these diagnostic categories [...]*“. Auf der anderen Seite fasste er eine Gruppe ätiologisch unklarer, jedoch gleichartiger Erkrankungen mit chronischer Dyspnoe, trockenem Husten, dem histologischen Nachweis alveolarer Wandverdickung sowie mononukleärer Zellinfiltration zusammen und schloß auch das bereits beschriebene Hamman – Rich – Syndrom in diese Gruppe ein: „*we shall be left with a group in which widespread lung changes [...] cannot be explained as the result of an otherwise recognized pathological process.*“. Er beschrieb im Rahmen dieser Publikation 26 entsprechende Fälle klinisch und histologisch (13 mit histologischem Befund)¹⁶³. Wenige Jahre später vertiefte Scadding die Betrachtungen zu dieser Krankheitsgruppe^{162,164}. Er definierte eine entzündliche Erkrankung mit den konsistenten histologischen Merkmalen der alveolaren Wandverdickung und mononukleären Zellinfiltration: „*Fibrosing alveolitis maybe defined as a disease characterized by an inflammatory process in the lung beyond the terminal bronchiole having as its essential features (1) cellular thickening of*

the alveolar walls showing a tendency to fibrosis, and (2) the presence of large mononuclear cells, [...] 'inflammatory' is used in the broad sense,"¹⁶². Der Begriff der „cryptogenic fibrosing alveolitis“ wird auch noch aktuell synonym zu dem der idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF) verwendet¹⁸⁸. Die aktuelle Empfehlung besteht jedoch für die alleinige Begrifflichkeit der IPF^{17,187}. Dieser in der Literatur teilweise als europäischer Klassifikation gesehene Einteilung stand ihrer Zeit die Klassifikation der „idiopathic interstitial pneumonias – IIPs“ durch die nordamerikanischen Pathologen Averill Liebow und Charles Carrington gegenüber¹¹². Diese definierten fünf distinkte histopathologische Entitäten, welche mit ebenso bestimmten radiologischen und klinischen Merkmalen einhergehen sollten (*usual interstitial pneumonia, UIP; bronchiolitis interstitial pneumonia, BIP; desquamative interstitial pneumonia, DIP; lymphoid interstitial pneumonia, LIP; giant cell interstitial pneumonia, GIP*). Dabei entsprach die Beschreibung der UIP Liebows der der „cryptogenic fibrosing alveolitis – CFA“ Scaddings und die BIP der „cryptogenic organizing pneumonitis – COP“ der europäischen Nomenklatur¹¹⁰, wie sie 1983 durch Davison und Mitarbeiter beschrieben wurde⁴³. Eine wichtige Erweiterung in der Klassifikation der idiopathischen interstitiellen Pneumonien geschah durch die Beschreibung der NSIP („non specific interstitial pneumonia“). Diese wurde zunächst in Assoziation mit dem HI – Virus bzw. dem Vollbild des AIDS („acquired immune deficiency syndrom“) beschrieben¹⁷⁵ und 1994 durch Katzenstein und Fiorelli auch als idiopathische Form postuliert⁸⁵. 1998 kritisierten dann Katzenstein und Myers die ungenaue Anwendung bestehender histopathologischer Kriterien der UIP, DIP, AIP und NSIP und die Zusammenfassung dieser Entitäten unter dem klinischen Begriff der IPF⁸⁶: „This review provides evidence that four distinct forms of interstitial pneumonia are included in the category of IPF. [...] The past inclusion of these different entities under a single designation may explain the perplexing variation in presentation, response to steroid therapy, [...]“. Sie revidierten die Einteilung in soweit, dass das ehemals als Übergangslösung betrachtete histologische Muster der NSIP als eigenständige Diagnose aufgefasst wurde: „We believe, however, that this term should be restricted to the relatively uniform clinicopathologic entity as described previously and which occurs in immunocompetent individuals.“ Dem klinischen Begriff der IPF wurde ihrer Prognose und großen Häufigkeit wegen einzig das UIP – Muster zugesprochen: „The term 'idiopathic pulmonary fibrosis' should be reserved for cases of UIP.“⁸⁶. Von den ursprünglich durch Liebow und Carrington zu den idiopathischen interstitiellen Pneumonien gezählten Entitäten wurden die „lymphoid/lymphocytic interstitial pneumonia – LIP“, die vermutlich häufig Ausdruck eines niedrig malignen Non – Hodgkin – Lymphoms ist oder in Assoziation mit dem HI – Virus auftritt^{86,133},

sowie die „*giant cell interstitial pneumonia – GIP*“ als eine Folgeerkrankung beruflicher Wolframcarbideexposition¹³² ausgeschlossen. Die aktuelle Klassifikation der idiopathischen interstitiellen Pneumonien ist letztlich das Ergebnis einer gemeinsamen Konsensuskonferenz der „*American Thoracic Society – ATS*“ und der „*European Respiratory Society – ERS*“¹⁸⁸. In diesem Zusammenhang wurden sieben histologische Entitäten definiert und denen entsprechende klinische Erscheinungsformen idiopathischer interstitieller Pneumonien zugeordnet (*idiopathic pulmonary fibrosis, IPF / usual interstitial pneumonia UIP; desquamative interstitial pneumonia, DIP; respiratory bronchiolitis interstitial lung disease, RB – ILD; non – specific interstitial pneumonia, NSIP; lymphoid interstitial pneumonia, LIP; acute interstitial pneumonia, AIP / diffuse alveolar damage, DAD; cryptogenic organizing pneumonia, COP*) und damit die Begrifflichkeit der IIPs vereinheitlicht. Die Konsensuskonferenz hob ihrer relativen Häufigkeit und schlechten Prognose wegen die IPF als Krankheit von großer klinischer Bedeutsamkeit hervor. Wie auch bei Katzenstein galt der Nachweis des Musters einer „*Usual interstitial pneumonia – UIP*“ als wegweisend für die Diagnose einer IPF^{54,86}. Auch die „*Acute interstitial pneumonia – AIP*“ wurde gleichsam der Einteilung Katzensteins aufgefasst. Jedoch wurden die DIP, RB-ILD, COP / BOOP und die idiopathische LIP alle je als eigenständige Entitäten aufgeführt und bezüglich der NSIP erneut der provisorische Charakter des Begriffes hervorgehoben: „*The panel recommended that the use of the term NSIP be considered as a provisional diagnosis until there is further clarity [...]*“. Seit der Beschreibung der „*idiopathic interstitial pneumonias – IIPs*“ durch Liebow war daher das Muster der „*usual interstitial pneumonia – UIP*“ in seinen Kriterien und seiner klinischen Bedeutsamkeit weitgehend konsistent, was in diesem Sinne für keine andere IIP der Fall war: „*In the final analysis, UIP is the only histologic pattern that has stood the test of time from the original Liebow classification scheme, [...]*“¹¹⁰. Die Klassifikation erfuhr weitere Revisionen. So veröffentlichten sowohl die ATS und ERS, wie auch ein deutschsprachiges Expertengremium in 2013 neue Leitlinien zur Klassifikation und Therapie der IIPs und im Besonderen der IPF^{17,187}. Danach wurden die IPF und die idiopathische NSIP nun als chronisch fibrosierende, die RB – ILD und DIP als dem Rauchen assoziierte und die COP und AIP als akute bzw. subakute IIPs eingeteilt. Von diesen vergleichsweise häufigen Hauptformen der IIPs wurden die selteneren Formen der idiopathischen LIP und die idiopathische pleuroparenchymale Fibroelastose, wie auch nicht klassifizierbare IIPs abgegrenzt. Darüberhinaus wurde das Muster der idiopathischen NSIP nicht länger als provisorischer Terminus betrachtet.

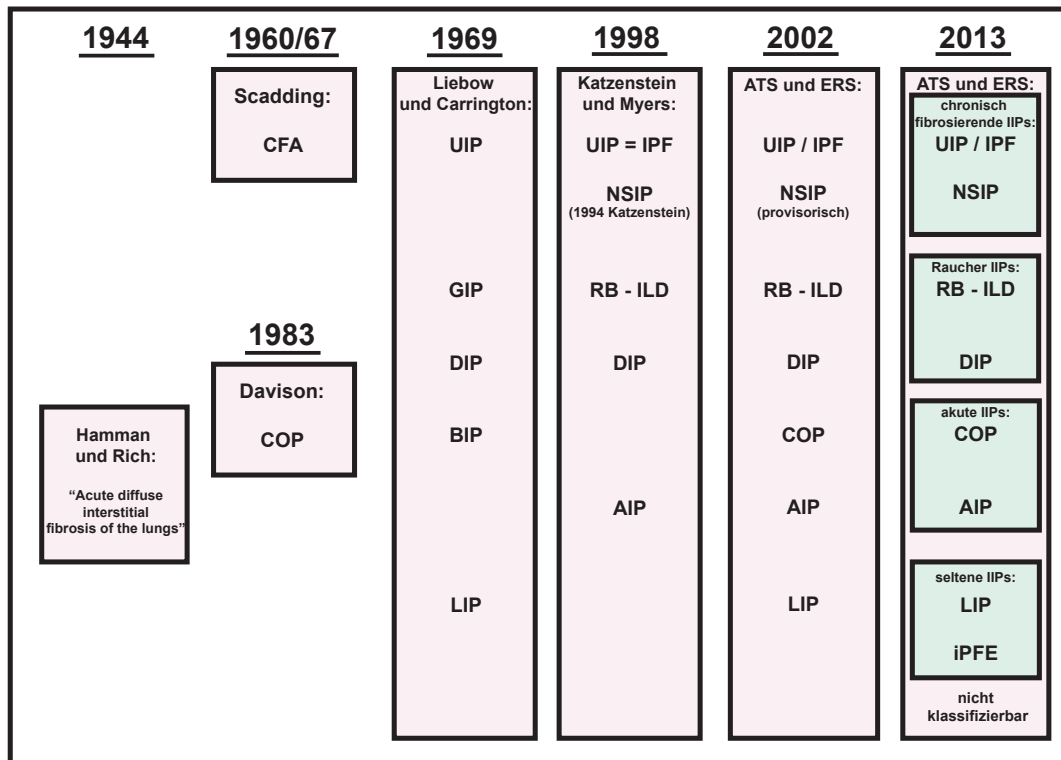


Abb. 1. Schematische Darstellung der Begriffsentwicklung der interstitiellen Lungenerkrankungen:

CFA: cryptogenic fibrosing alveolitis, COP: cryptogenic organizing pneumonia, UIP: usual interstitial pneumonia, IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, GIP: giant cell interstitial pneumonia, DIP: desquamative interstitial pneumonia, BIP: bronchiolitis interstitial pneumonia, LIP: lymphoid / lymphocytic interstitial pneumonia, NSIP: non specific interstitial pneumonia, AIP: acute interstitial pneumonia, RB – ILD: reinspiratory bronchiolitis – interstitial lung disease, iPFE: idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis

1.1.2. Das klinische Bild und der aktuelle Begriff der IPF:

Die IPF ist eine chronisch fibrosierende Lungenerkrankung unklarer Herkunft. Die meist älteren Patienten beklagen chronisch progrediente Dyspnoe, trockenen Husten und fehlende körperliche Belastbarkeit^{148,188}. Der Verlauf der Erkrankung ist häufig frustan. Das mediane Überleben ist auf 2 bis 5 Jahre beschränkt^{56,87,148}. Das histologische und radiologische Korrelat der Erkrankung ist das Muster der „usual interstitial pneumonia – UIP“^{17,148,187,197}. Funktionelle Parameter wie Spiroergometrie, Bodyplethysmographie, Kohlenstoffmonoxiddiffusionsmessung, blutgasanalytische und echokardiographische Untersuchungen, wie auch Belastungstests, beispielsweise der Sechs – Minuten – Gehtest zeigen eine restriktive Ventilationsstörung mit Diffusionsstörung, Hypoxämie, Zeichen der Rechtsherzbelastung und verminderter Gehstrecke mit vermehrter Entsättigung und liefern prognostisch relevante Informationen^{37,51,53,80,94,107,148}. Der mittel- bis langfristige Verlauf der Erkrankung ist progredient und für einen Teil der Patienten durch primäre, sprich krankheitseigene

oder sekundäre Exazerbationen gekennzeichnet^{3,17,140,148}. Die primäre Exazerbation wurde seit ihrer Erstbeschreibung durch Kondoh 1993¹⁰¹ mehrfach mit einer erhöhten Mortalität der Erkrankung assoziiert^{38,76,88}. Es ist bekannt, dass die Erkrankung Verlaufsformen unterschiedlicher Dynamik zeigt^{17,87,187}. Die Erkrankung und ihre Exazerbation bedürfen sowohl in der Diagnostik, wie auch der Therapie der multidisziplinären Zusammenarbeit durch, auf dem Feld der interstitiellen Lungenerkrankungen erfahrenen Pneumologen, Radiologen und Pathologen: „*Careful exclusion of alternative etiologies through multidisciplinary discussion between pulmonologists, radiologists, and pathologists experienced in the diagnosis of ILD is of the utmost importance to an accurate diagnosis.*“¹⁴⁸. Nur ein geringer Teil der Patienten kann der kausalen Therapieoption der Lungentransplantation zugeführt werden^{93,148}.

1.1.3. Diagnostik und Befundinterpretation:

Die Basisdiagnostik der IPF besteht neben der klinischen Untersuchung und krankheitsspezifischen Anamnese aus der lungenfunktionellen Untersuchung (Spiroergometrie und Bodyplethysmographie), der HRCT („*High resolution computed tomography*“) und ggf. der histopathologischen Sicherung mittels offener chirurgischer oder thorakoskopischer Probenentnahme („*Video assisted thoracoscopic surgery – VATS*“), wie auch der Bronchoskopie und bronchoalveolären Lavage (BAL). Ergänzend können bei dem Verdacht spezieller Differentialdiagnosen serologische Untersuchungen, wie zum Beispiel der Nachweis von Autoantikörpern zu deren Ausschluss durchgeführt werden^{17,27,123,148,187}. Echokardiographie, Sechs – Minuten – Gehtest und lungenfunktionelle, wie computertomographische Verlaufsuntersuchungen helfen den klinischen Verlauf und den Progress der Erkrankung aufzuzeigen¹⁴⁸.

1.1.3.1. Klinische Präsentation, Anamnese und funktionelle Parameter:

Die Patienten präsentieren sich typischer Weise mit Dyspnoe, trockenem Husten, und eingeschränkter Leistungsfähigkeit. Bibasale Sklerophonie („*velcro-rales*“), Trommelschlegelfinger, Zyanose, das Cor pulmonale und andere fakultative Befunde werden beschrieben. Das Alter bei Erstdiagnose liegt zu meist oberhalb des 50. Lebensjahres und die Häufigkeitsverteilung liegt leicht auf der männlichen Seite^{148,187}. Du Bois et al. haben die Daten von 1156 Patienten der GIPF Studien untersucht²³. Diese Daten entstammen zwei randomisierten Multicenterstudien über die medikamentöse Therapie der IPF mit Interferon-γ-1b bei einer HRCT – morphologisch sicheren Diagnose oder wahrscheinlichen Diagnose in Einklang mit einer

histologischen Sicherung. Dieses Kollektiv zeigt ein Durchschnittsalter von 65 +/- 8 Jahren, ist zu 70% männlich mit einer durchschnittlichen FVC von 70,1% und einer DLCO von 44,4% des Sollwertes²³. Soares Pires et al. beschreiben 2011 ein 81 Patienten starkes Kollektiv mit einem Durchschnittsalter von 63,8 Jahren¹⁶⁸. Aber auch IPF – Fälle jüngeren Alters sind bekannt. So publizieren Nadrous et al. 22 Fälle einer IPF zwischen dem 28. und 49. Lebensjahr (medianes Lebensalter: 45 Jahre)¹²⁸. Die IPF ist eine Erkrankung der westlichen, "kaukasischen" Welt ungeklärter Ätiologie¹⁴⁸. Die lungenfunktionelle Diagnostik spielt sowohl im Rahmen der Erstdiagnose einer IPF, wie auch zur Verlaufsbeurteilung der Erkrankung eine essentielle Rolle. Die Patienten zeigen bei Diagnose typischer Weise eine ausgeprägte restriktive Ventilationsstörung mit herabgesetzter Vitalkapazität, forcierter Vitalkapazität, totaler Lungenkapazität und erhöhtem Tiffeneauindex (forcierter Einsekundenausatemkapazität / Vitalkapazität)^{16,93,119,168,204}. Neben der restriktiven Ventilationsstörung sind eine alveolokapilläre Gasaustauschstörung mit herabgesetzter Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid (DLCO) und eine erhöhte arterioalveoläre Sauerstoffdifferenz ein schon frühes und ebenso sensitives Zeichen der Erkrankung^{16,119,204}. Die lungenfunktionelle Restriktion ist zur Verlaufsbeurteilung und prognostischen Einschätzung geeignet. So beschreiben Jegal und Mitarbeiter neben der Assoziation eines Abfalls der forcierten Vitalkapazität mit einer erhöhten Mortalität und der Assoziation einer erniedrigten initialen Diffusionskapazität mit einer erhöhten Mortalität darüber hinaus, dass diese Parameter im Vergleich von Patienten mit einer IPF und einer NSIP sogar eine größere Assoziation mit einer erhöhten Mortalität haben als das histologische Muster selbst: „*changes in FVC, initial diffusion capacity, and sex were the only independent prognostic factors, with no additional prognostic information conferred by the histologic diagnosis.*“⁸⁰. Martinez betont, dass vor allem der Abfall von FVC und DLCO die gesteigerte Mortalität anzeigen: „*In general, reduced FVC and DLCO have been associated with reduced survival.*“¹¹⁹. Dass die relative FVC, ihr Abfall und ihr Zusammenhang mit der DLCO einen validen und verlässlichen Zusammenhang mit der Mortalität der IPF haben zeigt auch du Bois an dem bereits voran genannten Kollektiv auf²³. Ebenso demonstriert er die Wichtigkeit des Abfalls der Gehstrecke im Rahmen des Sechs – Minuten – Gehtest²⁴. Zudem zeigen Flaherty und Mitarbeiter dementsprechend, dass ein Abfall der Sauerstoffsättigung während des Sechs – Minuten – Gehtest, vor allem wenn der Wert unter 88% liegt ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität einhergeht⁵¹.

1.1.3.2. Transbronchiale Biopsie und bronchoalveoläre Lavage:

Die Rolle der transbronchialen Biopsie (TBB) für die Diagnose der idiopathischen pulmonalen Fibrose ist von untergeordneter Bedeutung, denn sie dient in erster Linie dem differentialdiagnostischen Ausschluss anderer interstitieller Lungenerkrankungen, wie der Sarkoidose, anderer granulomatöser oder maligner Erkrankungen, sowie der „*cryptogenic organizing pneumonia*“ und der exogen allergischen Alveolitis: „*Transbronchial biopsies do not allow a specific diagnosis of IPF or other IIPs, with the possible exception of COP*“^{27,148,200}. Churg verweist in einem Leitartikel des „*CHEST*“ im Mai 2006 auf eine ältere Publikation Walls und Charles Carringtons, in der falsch negative Befunde einer transbronchialen Biopsie gehäuft mit einem UIP – Muster in der chirurgischen Biopsie einhergehen und solche TBB – Befunde, die eine idiopathische interstitielle Pneumonie suggerieren zum Großteil falsch positiv sind: „*Wall et al found that TBB findings read as normal [...] missed cases of idiopathic interstitial pneumonias (mostly UIP) with a high frequency; conversely, TBB findings read as showing an idiopathic interstitial pneumonia were wrong in the vast majority of cases.*“^{34,200}. Die Schwäche der transbronchialen Biopsie liegt in der limitierten Größe der Gewebeproben und ihrer Begrenzung auf das peribronchiale Gewebe⁴⁶. Dennoch stellen einige Autoren wiederholt die Frage, ob nicht bestimmte Fälle des UIP – Musters einer Diagnose mittels transbronchialer Biopsie zugänglich sind. In einer von Berbescu et al. publizierten Studie, die 22 gesicherte Fälle eines UIP – Musters (davon 21 Fälle mit chirurgischer Biopsie) auf die ebenfalls gewonnenen Befunde der transbronchialen Biopsie hin untersucht, sind in einem Fall alle drei Major – Kriterien (Fibroblasten – Foci, eine heterogene Verteilung ohne Transitionszonen und „*honeycombing*“) in sechs weiteren Fällen zwei dieser Kriterien, was als hinreichend für die Diagnose eines UIP – Musters gesehen wird, und in wiederum zwei weiteren Fällen immerhin Befunde, die mit einem UIP – Muster vereinbar sind, nachzuweisen („*consistent with UIP*“) ²⁰. Die aktuell gültige Empfehlung der ATS, ERS, JRS und ALAT aus 2010, wie auch die deutsche S2K – Leitlinie aus 2013 messen der zytologischen Analyse einer bronchoalveolären Lavage (BAL) vor allem in Verdachtsfällen einer exogen allergischen Alveolitis und der transbronchialen Biopsie für die differentialdiagnostische Abwägung gegen granulomatöse Erkrankungen, die jedoch zu meist CT – morphologisch von einem UIP – Muster klar abzugrenzen sind Bedeutung zu. Dementsprechend besteht jedoch bei Verdacht auf eine IPF generell weder eine Empfehlung zur zellulären Analyse einer BAL noch die Empfehlung zur TBB^{17,123,148}.

1.1.3.3. Die HRCT in der Diagnostik der IPF:

Die „*High resolution computed tomography – HRCT*“ zählt zur essentiellen apparativen Diagnostik bei der Differenzierung der interstitiellen Lungenerkrankungen. Das UIP – Muster als radiologisches Korrelat zur klinischen Diagnose der IPF kann von auf dem Gebiet der interstitiellen Lungenerkrankungen erfahrenen Radiologen mit einem hohen positiv prädiktiven Wert diagnostiziert werden. So publizieren beispielsweise Hunningkhake et al. 2001 aus Ergebnissen einer prospektiven Studie, in die acht Zentren eingeschlossen sind, dass eine mit Sicherheit gestellte Diagnose eines UIP – Musters in der HRCT (mögliche Angaben sind: „*certain, uncertain, or unlikely*“) einen positiv prädiktiven Wert von 96% aufweist⁷⁵. In den aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Konsensuskomitees der ATS und ERS, wie auch der deutschen S2K - Leitlinie wird die profunde Rolle der HRCT in soweit betont, dass eine histologische Sicherung bei HRCT – morphologisch sicherer Diagnose nicht mehr als nötig erachtet wird: „*Given the high-quality evidence regarding HRCT specificity for the recognition of histopathologic UIP pattern, surgical lung biopsy is not essential.*“^{17,148}.

Die HRCT zeigt im Falle der IPF typischer Weise ein retikuläres Muster mit Betonung subpleuraler, peripherer und basaler Abschnitte. Bereiche fortgeschrittenen Umbaus sind durch Traktionsbronchiektasien und durch wabigen Umbau, das sogenannte „*honeycombing*“ mit ca. 3 – 10mm großen muzin- und luftgefüllten Zysten gekennzeichnet. Milchglasartige Trübungen („*ground glass opacities*“) des Lungenparenchyms finden sich typischerweise nur in geringem Umfang (Abb. 2.)¹⁴⁸. Es besteht ein heterogenes Verteilungsmuster mit Bereichen ausgeprägten fibrotischen Umbaus neben morphologisch unversehrtem Parenchym¹¹⁵. Nebentbefunde wie Pleuraplaques, Kalzifizierung, Nicht – Honeycombzysten, vermehrtes Auftreten milchglasartiger Trübungen („*ground glass opacities*“) oder eine peribronchovaskuläre Verteilung sprechen gegen die Diagnose eines UIP – Musters^{115,148,178}. Diskrete mediastinale Lymphknotenvergrößerungen (bis 1,5cm) werden beschrieben¹⁷⁰. Der Begleitbefund eines Emphysems ist zwar nicht spezifisch, liegt jedoch bei bis zu einem Drittel der Patienten (zumeist bei vorherigen Rauchern) vor¹²¹. Eine HRCT, die einen höheren Grad der retikulären Verdichtung anzeigt korreliert mit einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung¹¹⁵.

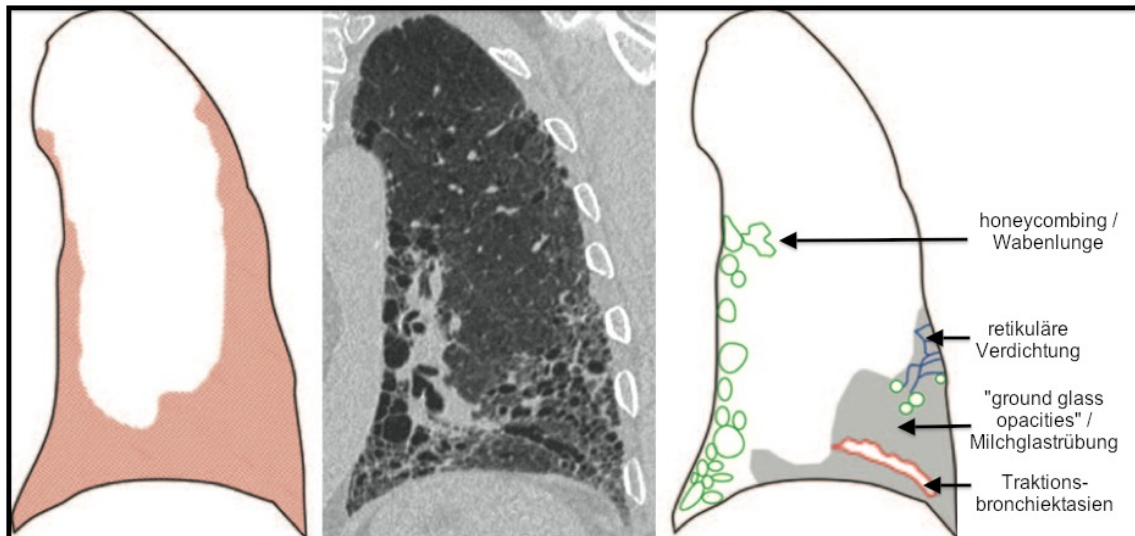


Abb. 2. Verteilung der Merkmale der "usual interstitial pneumonia" in der HRCT

(links: Verteilung Fibrose, rechts: Morphologie) aus Mueller-Mang et al. 2007¹²⁶

1.1.3.4. Die histologische Diagnose des UIP – Musters:

Das Muster der „*usual interstitial pneumonia – UIP*“, wie es durch Liebow beschrieben wurde¹¹², ist als histologischer Befund der IPF ihrer Häufigkeit innerhalb der idiopathischen interstitiellen Pneumonien und schlechten Prognose wegen, seit jeher von großer, vor allem prognostischer Bedeutsamkeit^{21,86}. Katzenstein stellt es bezüglich der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIPs) als wichtigste Aufgabe des Pathologen heraus das UIP – Muster zu erkennen und von anderen IIPs abzugrenzen: „*The single most important task for the pathologist, therefore, when evaluating biopsies containing interstitial pneumonia is to correctly diagnose UIP and separate it from other interstitial pneumonias that have a better prognosis [...]*“⁸⁴. Sie verweist zudem darauf wie komplex und anspruchsvoll diese Differenzierung ist, da vor allem die qualitative Wichtung einzelner Merkmale für die Differenzierung entscheidend sei. Die drei essentiellen Merkmale des histologischen UIP – Musters sind zum einen äquivalent zu der Erklärung des HRCT – Musters die räumliche Heterogenität („*spatial heterogeneity*“ - sich abwechselnde Zonen fortgeschrittenen Umbaus, benachbart zu blandem Lungenparenchym („*patchwork pattern*“) und das in direktem Wechsel ohne Übergangszonen: „*without transition zones [...]*“ *a striking heterogeneous appearance*“). Zum zweiten finden sich narbige Veränderungen mit „*honeycombing*“ – Zysten und entsprechend des unterschiedlichen Alters der Läsionen frühe, aktive Fibroblasten- und Myofibroblastenansammlungen („*fibroblastic foci*“) wie auch ausgeprägt fibrotische, späte Veränderungen, also die zeitliche Heterogenität („*temporal*

heterogeneity“). Und drittens zeigen sich weniger prominent geringgradige Zeichen der Inflammation, Lymphozyteninfiltration und die Hyperplasie alveolarer Pneumozyten^{84,111}. Das UIP – Muster gilt zwar als prototypischer Befund der IPF^{86,188}. Dennoch kommt das UIP – Muster auch bei anderen Lungenparenchymerkrankungen vor. So publizieren Tachibana et al. den Fall einer, durch Lymphknotenbiopsie gesicherten Sarkoidose, die nach dreijährigem Krankheitsverlauf im akuten respiratorischen Versagen des Patienten endet und sich postmortal histologisch als UIP – Muster darstellt¹⁸⁰. Bereits 2001 kann Flaherty in 26 Fällen das gleichzeitige Vorkommen von UIP- und NSIP – Mustern in unterschiedlichen Lungenlappen aufzeigen, was er als „*discordant UIP*“ bezeichnet⁵⁴ und das HRCT – morphologische Muster der UIP wird unter anderem von Kim in 20 von 82 Fällen bei rheumatoider Arthritis mit interstitieller Lungenerkrankung beschrieben⁸⁹. Bemerkenswert ist, dass in den genannten Publikationen das UIP – Muster gegenüber dem jeweiligen typischen histologischen Befund der genannten Erkrankungen ein signifikant kürzeres medianes Überleben anzeigt^{54,89}. Weitere histopathologische Differentialdiagnosen des UIP – Musters sind das Hermansky Pudlach Syndrom¹²⁹, Kollageneosen⁶³ und die exogen allergische Alveolitis^{61,187}. Im Verlauf der diagnostischen Empfehlungen hat die Rolle der histologischen Sicherung abgenommen und die der HRCT zugenommen. Denn die chirurgische Biopsie wird vorrangig in unsicheren, klinisch – radiologisch nicht typischen Fällen empfohlen^{17,52,148,187}. Diese Position wird jedoch nicht ausschließlich kritiklos gesehen. Katzenstein hebt verweisend auf Arbeiten Flahertys^{50,52} heraus, dass der pathologische Befund, wenn er auch nicht mehr als Goldstandard gelte, immer noch die größte Spezifität biete und die Diagnose anhand klinischer und radiologischer Daten häufig an ihre Grenzen stoße: „[...] *and a multidisciplinary approach is advocated by others, the fact is that clinical input is often of limited value in separating these diseases.*“⁸⁴.

1.1.4. Epidemiologie:

1.1.4.1. Prävalenz und Inzidenz der IPF:

Fernandez Perez et al. zeigen in einer Anfang 2010 erschienen retrospektiven Studie, die zwischen 1997 und 2005 die Prävalenz und Inzidenz, sowie die Rate primärer und sekundärer Exazerbationen der IPF in Olmsted County, Minnesota analysiert bei weit gefassten Kriterien (histologischer Nachweis eines UIP – Musters oder eines typischen oder atypischen UIP – Musters in der HRCT) eine Prävalenz der IPF von 63/100 000. Für eng gefasste Kriterien (histologischer Nachweis eines UIP – Musters oder

typischen UIP – Musters in der HRCT) liegt die Prävalenz bei 27,9/100 000. Die Alters- und Geschlechts - spezifische Inzidenz wird hier zwischen 8,8/100 000/Jahr und 17,4/100 000/Jahr für eng und weit gefasste Kriterien angegeben⁴⁷. Die hier angelegten diagnostischen Kriterien entsprechen der Empfehlung der Konsensuskonferenz von „*American Thoracic Society – ATS*“ und „*European Respiratory Society – ERS*“ aus dem Jahre 2002¹⁸⁸. Hodgson und Mitarbeiter publizieren 2002 die Prävalenz der sporadischen und familiären IPF in Finnland, basierend auf den Daten aller 29 pulmonologischen Fachkliniken des Landes und erhalten eine Prävalenz von 16-18/100 000, sowie 0,59/100 000 für die familiäre Form⁷⁰. In einer 2006 erschienen Arbeit über eine 2,2 Millionen nordamerikanische Patienten umfassende retrospektive Kohortenstudie basierend auf der Auswertung einer „*health care claims database*“ über den Zeitraum zwischen dem ersten Januar 1996 und dem 31. Dezember 2000 bestimmen Raghu und Mitarbeiter die Prävalenz und Inzidenz der IPF in den USA¹⁵⁰. Sie legen in dieser Studie die Diagnose einer IPF und das Fehlen der weiteren Diagnose einer anderen interstitiellen Lungenerkrankung (ICD – 9 zu Grunde liegend) als weit gefasste Kriterien für einen Fall der IPF fest. Fälle der IPF, bei denen neben den weit gefassten Kriterien auch die weiteren diagnostischen Maßnahmen einer Lungenbiopsie, transbronchialen Biopsie, oder Computertomographie des Thorax durchgeführt wurden, erfüllen dabei die eng gefassten Kriterien. Die Prävalenz gibt Raghu bei weit gefassten Kriterien zwischen 4,0/100 000 für die Altersspanne zwischen 18 und 34 Jahren und 227,2/100 000 für Personen, die 75 Jahre und älter sind an. Bei eng gefassten Kriterien liegt die dementsprechende Prävalenz zwischen 0,8/100 000 und 64,7/100 000. Die alters- und geschlechtsunabhängige Prävalenz bei eng gefassten Kriterien gibt Raghu mit 14/100 000 an. Die Inzidenz liegt bei weit gefassten Kriterien zwischen 1,2/100 000/Jahr und 76/100 000/Jahr und bei eng gefassten Kriterien zwischen 0,4/100 000/Jahr und 27,1/100 000/Jahr. Die alters- und geschlechtsunabhängige Inzidenz liegt bei eng gefassten Kriterien bei 6,8/100 000/Jahr. Die Bestimmung der Inzidenz im Rahmen dieser Arbeit bezieht sich auf die Neuerkrankungen im letzten Jahr des Beobachtungszeitraums (Kalenderjahr 2000)¹⁵⁰. Gribbin und Mitarbeiter ermitteln 2006 die Inzidenz und Mortalität der IPF und der Sarkoidose für Großbritannien. Die Datengrundlage dieser Arbeit besteht in einer Datenakquise aus allgemeinmedizinisch behandelten Patienten des „*(The) health improvement network*“ (THIN). Diese Datenbank schließt 255 allgemeinärztliche Praxen in Großbritannien und einen ungefähren Patientenbestand von 1,5 Millionen ein. Es werden 920 IPF Patienten identifiziert. Die allgemeine Inzidenz liegt hier bei 4,6/100 000/Jahr⁶⁰. Coultas und Mitarbeiter beschreiben 1994 in einer echten bevölkerungsbasierten Studie, in der

zwischen Oktober 1988 und September 1990 Daten von Krankenhausakten, Akten niedergelassener Pneumonologen, histopathologische Befunde und Totenscheine ausgewertet werden, 460 Fälle einer Interstitiellen Lungenerkrankung in Bernallilo County, New Mexico (480 577 Einwohner). Die Prävalenz der IPF liegt hier für Männer bei 20,2/100 000 und 13,2/100 000 für Frauen. Die Inzidenz für Männer beträgt dabei 10,7/100 000/Jahr und 7,4/100 000/Jahr für Frauen⁴⁰. Dementsprechend ist die alters- und geschlechtsunabhängige Prävalenz der IPF zwischen 14 und 22,5/100000 anzusiedeln und die jährliche Inzidenz zwischen 4,6 und 31,2/100 000/Jahr. In allen aufgeführten Arbeiten werden geringfügig höhere Daten für Prävalenz und Inzidenz bei männlichen Patienten beschrieben. Ebenso ist ein Anstieg von Prävalenz und Inzidenz der IPF im höheren Lebensalter zu verzeichnen. Die IPF ist im Grunde genommen eine Erkrankung jenseits der 4./5. Dekade. Zwei Drittel der Erkrankten sind bei Erstdiagnose älter als 60 Jahre. Die Alters – spezifische Inzidenz wird von Raghu beispielsweise mit 0,4 – 1,2/100 000/Jahr zwischen dem 18. und dem 34. Lebensjahr und mit 27,1 – 76,4/100 000/ Jahr bei Patienten älter als 75 Jahren angegeben (jeweils eng und weit gefasste Kriterien)¹⁵⁰. Lai und Mitarbeiter schätzen auf der Grundlage einer großen Datenbank der "Taiwan National Health Insurance" im Rahmen einer retrospektiven Auswertung die Prävalenz und Inzidenz der IPF in Taiwan zwischen 2000 und 2007 ab¹⁰⁶. Dabei ist die Inzidenz zwischen 0,9 und 1,6/100 000/Jahr und die Prävalenz zwischen 2,0 und 2,8/100 000 (strikte und weit gefasste Kriterien) im Jahr 2000 und zwischen 4,9 und 6,4/100 000 (strikte und weit gefasste Kriterien) im Jahr 2007 anzusiedeln.

<u>Autor/Jahr</u>	<u>Prävalenz</u>			<u>Inzidenz</u>		
	<u>allgemein</u>	<u>männlich</u>	<u>weiblich</u>	<u>allgemein</u>	<u>männlich</u>	<u>weiblich</u>
Coultas/1994** ⁴⁰	22,5	20,2	13,2	31,2	10,7	7,4
Hodgson/2002 ⁷⁰	16-18					
Gribbin/2006 ⁶⁰				4,6	5,69	3,44
Raghu/2006 ¹⁵⁰	14* (42,7)			6,8* (16,3)		
Fernandez-P./2010 ⁴⁷	27,9 *			8,8*	13,38*	6,08*
Lai/2012 ¹⁰⁶	4,9*(6,4)			0,9* (1,6)		

Tab. 1. Prävalenz und Inzidenz der IPF pro 100 000 Einwohner: eng gefasste Kriterien - *, bei Coultas – bzgl. der Gesamtprävalenz: Daten vor 1988, bzgl. Gesamtinzidenz: Daten von 1988 bis 1990 und alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz und Inzidenz: für das Jahr 1989 - **

1.1.4.2. Medianes Überleben und Mortalität der IPF:

Die IPF bleibt trotz steter Bemühungen und der Zulassung eines ersten spezifischen Präparates (Pirfenidon) eine Erkrankung mit düsterer Prognose. Die mittlere Überlebensrate ist zwischen zwei und fünf Jahren anzusiedeln^{56,148}. Nathan und Mitarbeiter ermitteln die mittlere Überlebenszeit in einer 521 Patienten zählenden retrospektiven Studie über den Zeitraum von 10 Jahren auf 3,4 Jahre (41,2 Monate). Dabei werden die Fälle nach FVC kategorisiert und es ergibt sich für milde Fälle eine mittlere Überlebenszeit von 55,6 Monaten, von 38,7 Monaten für mittelschwere und von 27,4 Monaten für schwere Fälle¹³¹. Gribbin bestimmt die mittlere Überlebenszeit von IPF Patienten für Großbritannien in der oben beschriebenen Arbeit mit 3,9 Jahren⁶⁰. Dabei ergibt sich eine Mortalität von 1,8/100 000/Jahr⁶⁰. Peelen et al. ermitteln im Rahmen einer prospektiven Längsschnittstudie zwischen 1993 und 2005, die 81 Patienten umfasst, ein mittleres Überleben ohne Verschlechterungsereignisse („median event free survival“) von 30,3 Monaten¹⁴³. Die durchschnittliche alters- und geschlechtsunabhängige Mortalität zwischen 1992 und 2003 wird von Olson und Mitarbeitern mit 50,8/1 000 000/Jahr angegeben. Dabei ist die Mortalität bezüglich des männlichen Geschlechts mit 64,3 Todesfällen/1 000 000/Jahr höher als die des weiblichen Geschlechts mit 58,4 Todesfällen/1 000 000/Jahr. Zudem können Olson und Mitarbeiter einen Anstieg der Mortalität in den USA zwischen 1992 und 2003 um 28,4% für das männliche Geschlecht und um 41,3% für das weibliche Geschlecht verzeichnen¹³⁸. Olson und Mitarbeiter beschreiben eine saisonal erhöhte Mortalität der IPF im Winter sowie einen Anstieg mit höherem Lebensalter¹³⁹.

<u>Autor/Jahr</u>	<u>Medianes Überleben</u>	<u>Mortalität</u>
Frankel/2009 ⁵⁶	2-5 Jahre	
Nathan/2011 ¹³¹	3,4 Jahre	
Olson/2007 ¹³⁸		5,8/100 000/Jahr
Gribbin/2006 ⁶⁰	3,9 Jahre	1,8/100 000/Jahr

Tab. 2. Mortalität und medianes Überleben der IPF

1.1.4.3. Mögliche Prognose- und Risikofaktoren der IPF:

Für die IPF zeigt sich die vermehrte Korrelation mit einer Reihe umweltbezogener und anderer Faktoren. Mögliche ätiologische Zusammenhänge bleiben dennoch unklar. Taskar und Coultas können durch die Metaanalyse aus sechs Fall Kontrollstudien die Assoziation der IPF mit den folgenden sechs umweltbezogenen Faktoren ausmachen: Rauchen, Landwirtschaft, Viehhaltung, Exposition gegenüber Metall-, Holz- und

anorganischen Stäuben. Dabei sind die ermittelten Quotenverhältnisse (odds ratios) (sowie das jeweilige 95% Konfidenzintervall) 1.58 (1.27–1.97) für das Rauchen, 1.65 (1.20–2.26) für Landwirtschaft, 2.17 (1.28–3.68) für Viehhaltung, 1.94 (1.34–2.81), 2.44 (1.74–3.40) und 1.97 (1.09–3.55) für die Exposition gegenüber Holz-, Metall- und anorganischen Stäuben¹⁸². Die IPF zeigt ebenso eine Assoziation zu chronischem gastroösophagealem Reflux^{149,185}, wie auch zu latenten Virusinfektionen. Eine besondere Rolle scheinen das Epstein Barr Virus und das Hepatitis C Virus zu spielen^{45,174,190}. Die häufigsten Todesursachen bei an einer IPF erkrankten Patienten sind die „*Acute Exacerbation of Idiopathic pulmonary fibrosis*“ (oder primäre Exazerbation der Erkrankung), das akute Koronarsyndrom, die dekompenzierte Herzinsuffizienz, das Bronchialkarzinom, infektiöse, sowie thrombembolische Ursachen^{56,140}.

1.2. Die Exazerbation der IPF:

Der klinische Verlauf der IPF wurde anfänglich als stetig progrediente Abnahme des pulmonalen Zustandes der Patienten beschrieben. Jedoch sind seit den frühen 1990er Jahren eine Reihe unterschiedlich konzipierter, vornehmlich retrospektiver Studien erschienen, die Fälle abrupter Verschlechterung des pulmonalen Zustands von IPF Patienten zum Inhalt haben^{8,13,33,88,101,103,136,141}. Dabei untersucht die Mehrzahl dieser Arbeiten die primäre, also die krankheitsbedingte Exazerbation, welche in der Literatur zumeist als „*Acute Exacerbation of Idiopathic pulmonary fibrosis*“ (AE – IPF) bezeichnet wird.

1.2.1. Die Primäre Exazerbation der IPF – „*Acute exacerbation of idiopathic*

***pulmonary fibrosis – AE-IPF*“:**

1.2.1.1. Definition und klinisches Bild der AE – IPF:

1993 haben Kondoh et al. im Rahmen der Fallstudie von drei IPF – Patienten erstmals die klinischen und histopathologischen Charakteristika der „*Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis*“ (AE – IPF) einer primären Krankheitsexazerbation der IPF beschrieben¹⁰¹. Die Patienten boten Husten, Fieber, eine Leukozytose, sowie die Elevation des C – reaktiven Peptids (CRP), ohne dass die mikrobielle Untersuchung von Blut- und Sputumkulturen, der bronchoalveolären Lavage oder des Urins Anhalt für eine, der Verschlechterung zugrunde liegende Infektion boten. Der geltende Begriff der

AE – IPF ist ungeachtet marginaler Abweichungen einzelner Autoren durch die folgenden strikten und umfangreichen Kriterien definiert³⁸. Diese Kriterien sind die Zunahme von Dyspnoe innerhalb eines Monats, die Zunahme einer Hypoxämie, neu aufgetretene bibasilläre Infiltrationen im Thoraxröntgen oder der Computertomographie des Thorax und der Ausschluss ätiologisch klarer sekundärer Ursachen, wie beispielsweise einer Infektion, des Linksherzversagens, einer Lungenembolie, der Aspiration oder der Schädigung durch Toxine. Diese Veränderungen müssen zudem auf dem Boden eines histologisch gesicherten UIP – Musters auftreten. Was Kitaichi⁹⁶ und Colby³⁶ initial und andere Studien^{8,88,101,141,154} darauf folgend zeigen konnten ist, dass Fälle der pulmonalen Verschlechterung im Rahmen der AE – IPF nicht in allen, wohl aber in den meisten Fällen die histologischen Merkmale eines „*Diffuse alveolar damage*“ (DAD) auf dem Boden eines UIP – Musters zeigen. Dieser Befund ist jedoch kein obligates Kriterium der Diagnose der AE – IPF. Radiologisch geht die AE – IPF mit der Zunahme von milchglasartigen Trübungen („*Ground Glass Opacities*“) einher⁴. Wobei Kim et al. im Rahmen einer retrospektiven Studie, in der 11 von 147 IPF – Patienten zwischen 1999 und 2003 eine AE – IPF entwickeln, periphere und multifokale Befallsmuster auf Grund eines höheren Überlebens des Exazerbationsereignisses als günstiger als eine diffuse Verteilung des Milchglases beurteilen⁸⁸.

1.2.1.2. Inzidenz der AE - IPF:

Epidemiologische Daten über die AE – IPF sind rar und variieren in der Literatur stark. Kim und Mitarbeiter ermitteln in einer retrospektiven Kohortenstudie, die 147 Patienten mit dem histologischen Nachweis eines UIP – Musters einschließt, eine Ein- und Zwei- Jahres – Inzidenz der AE - IPF von 8,5 und 9.6% bei strikter Einhaltung der ursprünglich durch Kondoh definierten Kriterien der AE – IPF und von 15 und 18% unter Einschluss nicht histologisch bestätigter Fälle⁸⁸. Aus der gleichen Arbeitsgruppe veröffentlicht Jin Woo Song 2010 eine Studie über eine 461 Patienten große Kohorte. Für diese Patienten besteht in 269 Fällen die histologisch gesicherte Diagnose einer IPF. Die Ein- und Drei- Jahres – Inzidenz der AE - IPF liegt für diese Kohorte bei 14,2 und 20,7%¹⁶⁹. Okamoto et al. bestimmen sogar eine Ein – Jahres – Inzidenz von 25%¹³⁶. Rice und Borous können im Rahmen einer Autopsie Studie von 25 Fällen eines UIP – Musters in 15 Fällen (60%) die Assoziation mit einem „*Diffuse alveolar damage - DAD*“ aufzeigen¹⁵⁴. Die primäre Exazerbation kann als bekannte und vergleichsweise häufige Komplikation der IPF gewertet werden.

1.2.1.3. Mortalität der AE – IPF:

Auch die Angaben der Mortalität variieren deutlich. Kubo und Mitarbeiter untersuchen an 56 Fällen einer AE – IPF den Einfluss einer antikoagulativen Therapie auf die Mortalität der AE – IPF. Die Mortalität der AE – IPF in der Kontrollgruppe (alleinige medikamentöse Therapie mit Prednisolon) wird hier mit 71% angegeben (Gesamt mortalität der AE – IPF mit und ohne antikoagulative Therapie: 53%)¹⁰³.

Kim et al. untersuchen eine 147 IPF – Patienten starke Kohorte retrospektiv und identifizieren in diesem Zuge 11 Fälle einer AE – IPF, wobei die Mortalitätsrate der Exazerbationen bei 81,8% innerhalb von 3 Monaten liegt⁸⁸. In einer retrospektiven Arbeit Okamoto liegt die Mortalität sogar bei 86%¹³⁶. V. Simon Blancal et al. ermitteln in einer retrospektiven Kohortenstudie der Daten von 27 IPF – Patienten mit 37 Fällen einer AE – IPF nur eine Mortalität von 27%¹⁶⁷. Abseits dessen bestehen Fallserien über beatmungspflichtige Fälle der AE-IPF in der annähernd alle Patienten versterben^{22,173} und kleine Fallserien mit einer geringeren Mortalität. Eine Arbeit Collards et al. aus 2007 bietet hier eine gute Übersicht³⁸.

1.2.1.4. Mögliche Auslöser der AE – IPF:

Die Aetiologie der AE – IPF ist nicht bekannt, dennoch werden einige Auslöser der primären Exazerbation der IPF diskutiert. Obwohl die Infektion streng genommen per definitionem als Ursache der AE – IPF ausgeschlossen wird, betont beispielsweise Hyzy, dass das klinische Bild der Patienten mit Dyspnoe, Fieber und einer Neutrophilie in der bronchoalveolären Lavage Ausdruck einer okkulten Infektion sein kann⁷⁶. Umeda beschreibt einen Fall einer AE – IPF nach einer Influenza A (H1N1) Impfung¹⁹². Wootton weist in vier von 34 Fällen einer AE – IPF eine respiratorische Infektion in der bronchoalveolären Lavage der Patienten nach (Rhinovirus n=2, Parainfluenza n=1, Coronavirus n=1), wohingegen keine Infektion in der Kontrollgruppe stabiler IPF – Patienten verzeichnet werden kann²⁰³. Die Infektion mit C. pneumoniae, Humanem Herpes Virus 8, dem Epstein – Barr – Virus und dem Zytomegalievirus zeigt bisweilen keine erhöhte Assoziation zum Auftreten der AE – IPF^{76,186}. Abseits der okkulten Infektion besteht auch die Auffassung, dass thoraxchirurgische Eingriffe eine mögliche Ursache der AE – IPF darstellen könnten. So ermittelt Kondoh in 236 Fällen einer chirurgischen Biopsie auf dem Boden einer interstitiellen Lungenerkrankung eine Exazerbationsrate von 2,1% (fünf Fälle). Dabei ist die IPF mit drei Fällen, neben je einem Fall einer „cryptogenic organizing pneumonia“ und einer „non specific interstitial pneumonia“ die häufigste Grunderkrankung¹⁰². Die IPF tritt gehäuft in Assoziation zu

einem Bronchialkarzinom auf und dementsprechend wird auch die vermehrte Assoziation der AE – IPF nach chirurgischer Resektion (Lobektomie und Pneumonektomie) beschrieben^{82,159,177}. Hiwatari beschreibt 1994 in einer retrospektiven Studie, die die bronchoalveoläre Lavage von 124 IPF Patienten über den Zeitraum von 13 Jahren einschließt drei Fälle einer postinterventionellen AE – IPF⁶⁹. Episoden invasiver Beatmung bzw. deren Notwendigkeit korrelieren mit einer sehr hohen Letalität, was einen ätiologischen Zusammenhang zur akuten Exazerbation der IPF diskussionwürdig macht^{117,162,174}.

1.2.2. Nicht primäre Exazerbation der IPF:

Die Datenlage über die sekundäre Exazerbation der IPF ist spärlich. Fernandez und Mitarbeiter zeigen in einer Anfang 2010 erschienenen retrospektiven Studie, die zwischen 1997 und 2005 primäre und sekundäre Exazerbationen der IPF in Olmsted County, Minnesota, USA auf Prävalenz, Inzidenz und ihren klinischen Verlauf hin analysiert, dass neben der primären auch die sekundäre Exazerbation der IPF eine vergleichbar häufige Todesursache von IPF – Patienten darstellt⁴⁷.

1.2.2.1. Epidemiologie der nicht primären Exazerbation:

Die erwähnte Publikation von Fernandez hat epidemiologische Daten zu primärer und sekundärer Exazerbation der IPF für die Bevölkerung von Olmsted County, Minnesota, USA geliefert. Bei einer Punktprävalenz für die IPF von 27,9/100 000 bzw. 63/100 000 (für enge und weite diagnostische Kriterien) und einer alters- und geschlechtsangepassten Inzidenz der IPF von 8,8/100 000 und 17,4/100 000 (für enge und weite diagnostische Kriterien) liegt die Frequenz an sekundären Exazerbationen bei 0,14 pro Patient, pro Jahr (im Vergleich 0,13 pro Patient, pro Jahr für die primäre Exazerbation der Erkrankung)⁴⁷.

1.2.2.2. Ätiologie der nicht primären Exazerbation:

Der ätiologische Hintergrund einer sekundären Exazerbation ist naturgemäß vielgestaltig. So werden auch unter der Begrifflichkeit der „*Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis*“ trotz der definitorischen Maßgabe, dass keine sekundäre Ursache bekannt sein darf, stets Ursachen diskutiert. Die okkulte respiratorische Infektion, die chirurgische Intervention und Diagnostik, Impfungen, die kardiale Dekompensation, wie auch toxische Ursachen werden beschrieben^{82,102,116,120,192}.

1.2.2.2.1. Infektiöse Ätiologie:

Hyzy et al. weisen darauf hin, dass bezüglich der klinischen Symptomatik der AE – IPF mit Fieber, grippeartigen Symptomen und einer Neutrophilie in der bronchoalveolären Lavage nicht erkannte Infektionen als eine nahe liegende Ursache anzunehmen sind⁷⁶. Wootton et al. weisen mit Hilfe einer Multiplex – PCR in immerhin vier von 43 Fällen einer AE – IPF die Infektion mit typischen respiratorischen Viren nach (Parainfluenza (n=1), Rhinovirus (n=2), Coronavirus (n=1)) sowie in 14 Fällen die Infektion mit anderen²⁰³. In einer 2003 erschienen Publikation, von Takehiko Araki, werden basierend auf Autopsiebefunden 86 Fälle eines UIP – Musters identifiziert. Von diesen Patienten versterben 23,3% mit der klinischen Diagnose einer Pneumonie (20% an respiratorischer Insuffizienz, 17,4% an Lungenkrebs und 10,5% am primären Progress der Erkrankung)¹⁰. In einem 2010 erschienen Fallbericht von Umeda wird ein Fall einer AE – IPF nach einer Influenza A (H1N1) Impfung beschrieben¹⁹².

1.2.2.2.2. Andere Ursachen:

Überdies ist eine Assoziation von Episoden invasiver Beatmung von IPF – Patienten mit einer erhöhten Mortalität beschrieben. So zeigt eine retrospektive Studie von Stern und Mitarbeitern, die den klinischen Verlauf von 23 Patienten, welche invasive Beatmung benötigten, das Versterben aller Patienten¹⁷³. In einigen Fallserien werden Exazerbationen der IPF nach operativen Eingriffen beschrieben^{82,102,158,159,209}.

1.2.3. Therapie der IPF Exazerbation:

Collard bemerkt im Rahmen der Metaanalyse aus 16 Publikation zur AE – IPF: „*There is no established consensus approach to the diagnosis of acute exacerbation of IPF.*“³⁸. Er verweist auf den häufigen Einsatz der hochdosierten Therapie mit Kortikosteroiden und Cyclosporin A, jedoch ohne dass ein Nachweis therapeutischer Wirksamkeit dieser Medikation besteht. Häufig wird die AE – IPF, vor allem da sie klinisch oft nur schlecht von einer pulmonalen Infektion zu differenzieren ist, mit Breitspektrumantibiotika behandelt⁷⁴. Kubo kann in einer 2005 erschienenen prospektiven Studie, die 56 IPF-Patienten einschließt, eine signifikant niedrigere Mortalität einer Exazerbation unter kontinuierlicher antikoagulativer Therapie aufzeigen¹⁰³. Die aktuelle deutschsprachige S2K – Leitlinie, wie auch die Konsensusempfehlung der ATS, ERS, JRS und ALAT, sprechen eine schwache Empfehlung für die Behandlung der akuten Exazerbation der IPF mit Kortikosteroiden aus^{17,148}.

1.2.4. Der Exazerbationsbegriff ausgewählter pulmonaler Erkrankungen:

Die Exazerbation der Idiopathischen Pulmonalen Fibrose ist also aktuell ein in engen Grenzen definierter Begriff, der – um es noch mal zu sagen – eigentlich alle Fälle bekannter Ursache ausschließt. Der Exazerbationsbegriff anderer pulmonaler Erkrankungen gestaltet sich mannigfaltig und unterliegt dem häufigen Wandel in der wissenschaftlichen Diskussion. Allen gemeinsam sind akut bis subakut eintretende klinische Symptome, die über die tägliche Schwankungsbreite hinausgehen. Oftmals sind auch schlichtweg die Konsultation eines Arztes, die Änderung der täglichen Medikation oder die stationäre Behandlung hinreichend für eine Exazerbation^{44,142,156}.

1.2.4.1. Der Exazerbationsbegriff der chronisch obstruktiven

Lungenerkrankung (COPD):

Für die Exazerbation der COPD nehmen Pauwels und Mitarbeiter in einer Empfehlung zur Behandlung von COPD Patienten die Zunahme von Luftnot, Husten, Sputumproduktion (qualitativ und quantitativ), sowie die folgende Konsultation eines Arztes an¹⁴². Für Rodriguez sind in einem Definitionsversuch die Zunahme der Symptome über die tägliche Schwankung hinaus und die Änderung der Hausmedikation der entscheidende Marker einer Exazerbation: „*a variation in symptoms above the normal day to day variation which causes a change in a patient's medications*“¹⁵⁶. Und auch in einer in 2010 erschienenen Arbeit nehmen Murio und Kollegen in einer Studie, die 1088 COPD Patienten und die Behandlung ambulanter COPD – Exazerbationen in dieser Gruppe zum Inhalt hat, schlichtweg eine Zunahme von mindestens einem von drei Kardinalsymptomen (Dyspnoe, Sputumpurulenz und Sputummenge) als hinreichendes Zeichen einer Exazerbation der COPD an¹²⁷. In einer aktuellen deutschen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der COPD wird die Exazerbation ebenfalls als akute Zunahme der Symptome über die tägliche Schwankung hinaus mit Änderung der Medikation definiert¹⁹⁸.

1.2.4.2. Der Exazerbationsbegriff des Asthma bronchiale:

Die Exazerbation des Asthma bronchiale ist nach geltenden Empfehlungen klinisch definiert als eine Zunahme von Luftnot, Husten, Stridor, Brustenge oder einer Kombination dieser Symptome, welche sich spirometrisch als Abnahme von FEV₁ und PEF zeigt^{14,26,183}. Dennoch sind auch andere Kriterien in der klinischen Anwendung. In einer 2004 in „*Allergy*“ veröffentlichten Umfrage unter 1805 französischen

Allgemeinmediziner, 551 Pulmologen, 176 Allergologen und 470 Ambulanzärzten geben 62,6 % der Pulmologen und 61,9 % der Allergologen als erstes Kriterium zur Definition einer schweren Exazerbation die stationäre Aufnahme an, als zweithäufigstes Kriterium geben 34,5 % der Pulmologen und 35,2 % der Allergologen eine 30 %ige Abnahme der PEF an zwei aufeinander folgenden Tagen an und zuletzt geben Pulmologen und Allergologen als dritt genanntes Kriterium die Gabe systemischer Kortikosteroide an⁴⁴. Aber auch eine anhaltende Verschlechterung des allgemeinen Zustands des Patienten über die tägliche Schwankung hinaus, die zum Wechsel der Medikation führt oder simpel die Zunahme respiratorischer Symptome bei bestehendem Asthma bronchiale ist als Definition der Exazerbation des Asthma bronchiale zu finden¹⁴.

1.2.4.3. Der Exazerbationsbegriff der zystischen Fibrose:

Für die zystische Fibrose unternahmen Rosenfeld et al. beispielsweise 2001 einen Definitionsversuch der pulmonalen Exazerbation mit der Analyse des Placebo – Arms einer Studie zur Tobramycininhalation bei zystischer Fibrose (246 Patienten)¹⁵⁷. Sie gehen dabei von dem Auftreten klinischer Symptome bzw. dem vermehrten Einsatz antibiotischer und bronchodilativer Therapeutika aus und evaluieren Kriterien zur prospektiven Unterscheidung der pulmonalen Exazerbation vom basalem Krankheitsverlauf: Abnahme der Leistungsfähigkeit und des Appetits, Zunahme von Husten, Sputumproduktion und Auskultationsbefunden waren im Vergleich von Exazerbation und Nicht - Exazerbation signifikant erhöht. Sanders et al. untersuchen in einer Analyse bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Häufigkeit pulmonaler Exazerbationen der zystischen Fibrose und einer damit verbundenen Abnahme der FEV₁ rund 8500 Patienten aus der Datenbank der Cystic Fibrosis Foundation. Sie nehmen den Einsatz von intravenös verabreichten Antibiotika als Indikator einer Exazerbation an¹⁶⁰. Trotz vieler Bemühungen um die Definition der pulmonalen Exazerbation einer zystischen Fibrose besteht dennoch keine Einigkeit um eine klare Definition: „*Although a generally applicable prospective definition of a pulmonary exacerbation has not been developed (...)*“⁵⁵.

1.3. Die Pathogenese der IPF:

In der jüngeren Vergangenheit hat ein bemerkenswerter Wissenszuwachs über die Pathogenese der IPF stattgefunden. Ältere ätiologische Konzepte gehen noch von einer vorwiegend inflammatorischen Entstehung der Erkrankung aus. Auf dieser Annahme beruhen anti – inflammatorische Therapiekonzepte, für die sich im Rahmen der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIPs) abseits der IPF auch eine

Besserung der klinischen Symptomatik zeigt²⁷. Dabei stellen King et al. heraus, dass das Ausmaß dieser Wirksamkeit zwischen 16 und 57% liegt und vorrangig Fälle der NSIP, DIP, RB-ILD und COP betrifft⁹⁵. Im Falle der IPF kann jedoch bis heute trotz vielfacher Versuche kein positiver Effekt unter der Therapie mit Kortikosteroiden oder ihrer Kombination mit Immunsuppressiva (wie Azathioprin oder Cyclophosphamid) nachgewiesen werden^{42,155,171}. Vielmehr bestehen gegenteilige Anhalte. Raghu et al. zeigen 2012 anhand einer randomisierten Studie sogar, dass die Kombinationstherapie aus Prednison, Azathioprine und N – Acetylcystein mit einer erhöhten Sterblichkeit und Rate an Hospitalisationen von IPF – Patienten einhergeht¹⁴⁷. Zudem lassen neue Erkenntnisse über die Rolle von Typ II – Pneumozyten, Myofibroblasten und profibrotischen, sowie proapoptischen Signalwegen auf eine eher untergeordnete Rolle inflammatorischer Prozesse in der Genese der IPF schließen. Die aktuelle Diskussion rankt sich um ein multifaktorielles Modell, wobei die Wertigkeit der vielfältigen Signalwege und Einflussfaktoren noch nicht geklärt ist. Die Apoptose von Typ II – Pneumozyten auf der einen und die gesteigerte Fibrogenese auf der anderen Seite stellen die gemeinsame Zielstrecke dieser Signalwege dar. Die Annahme, dass die Apoptose von Alveolarepithelzellen ein profibrotisches Milieu erzeugt und die Bildung von Fibroblasten – Foci fördert, kommt erstmals 1988 auf. Adamson et al. zeigen im Tierexperiment, dass ein ausgedehnter Schaden des Lungenparenchyms zur Induktion einer Lungenfibrose führt². Für die IPF im speziellen stellen Uhal et al. 1998 das vermehrte Vorkommen apoptotischer Areale in Nachbarschaft zu Foci atypischer Fibroblasten, mit Hilfe immunhistochemischer Markierung an Lungenbiopsaten von sechs IPF – Patienten dar¹⁹¹. Kuwano und Kunitake weisen an Biopsaten von IPF Patienten die Aktivierung von p21, p53 und des Fas – Fas – Liganden – Systems nach, also einer extrinsisch aktivierten Apoptose^{104,105}. Die Hochregulation der Apoptose wird auch auf tierexperimenteller Ebene für die Bleomycin – induzierte Lungenfibrose⁶⁵ und die Induktion einer Fibrose durch die Gabe eines Fas – Liganden – Antikörpers⁶⁴ nachvollzogen. In der aktuellen Diskussion spielt ebenso die intrinsische Initiation der Apoptose durch zum einen fehlgefaltete Proteine („*unfolded protein response*“) und Ca^{2+} – Signale innerhalb des endoplasmatischen Retikulums eine Rolle. Basierend auf der Annahme, dass nicht nur Mitochondrien den Impuls zum Zelluntergang geben können, wird angenommen dass vielmehr auch der Golgi – Apparat, Lysosomen und eben das endoplasmatische Retikulum durch Organellen – spezifische Noxen gestört werden und proapoptische Kaskaden starten können. Entsprechend besteht Kenntnis über Signalwege im ER, die auch in der Lunge von IPF – Patienten zur Apoptose führen^{48,108}. Basierend auf der Erkenntnis, dass die extrinsisch und intrinsisch aktivierte Apoptose von Typ II -

Pneumozyten eine maßgebliche pathogenetische Rolle für die IPF spielen, stellt sich die Frage, welche Faktoren die Apoptose bewirken? Ein diesbezüglich wichtiger Ansatz liegt im Nachweis verschiedener Gen – Mutationen von familiären IPF – Patienten. So besteht der Nachweis von Mutationen im Surfactant Protein C und Surfactant Protein A2 für familiäre Fälle der IPF^{124,201} und auch Mutationen im Telomerasegen sind sowohl für familiäre, wie auch für sporadische Fälle, der IPF gefunden worden¹². Auch diese Mutationen führen zu frühzeitiger Apoptose von Typ II – Pneumozyten. Virale Infektionen, Nikotinkonsum, gastroösophagealer Reflux, sowie die Exposition gegenüber Metall- und Holzstäuben werden als schädigende Agenzien vermutet^{74,80,152,173,186}. Die geschädigte alveolare Typ II Zelle initiiert dann aber eine Vielzahl verschiedener Faktoren und Pfade, die den fibrotischen Umbau auslösen. Transforming growth factor – β (TGF – β), Tumor necrosis factor (TNF), platelet-derived growth factor (PDGF), connective tissue growth factor (CTGF) und Gerinnungsproteasen sind bedeutsame proapoptotische und gleichsam profibrotische Faktoren im Rahmen der IPF^{31,62,165}. Im gleichen Sinne hat eine Verminderung des Eikosanoids Prostaglandin – E₂ einen profibrotischen Einfluss. Es wirkt supprimierend auf die Kollagenproduktion von Fibroblasten und deren Umwandlung zu Myofibroblasten. Es wird im größten Maße von alveolaren Typ II – Pneumozyten und in einem gewissen Maße auch von pulmonalen Fibroblasten produziert. Mit dem apoptotischen Zelluntergang von Typ II – Pneumozyten und der funktionellen Umwandlung von Fibroblasten zu Myofibroblasten entfällt ein maßgeblicher Teil dieser supprimierenden Komponente im Rahmen des Krankheitsgeschehens der IPF^{71,99,202}. Über die Assoziation der IPF zur Apoptose hinaus liegt in IPF – Lungen eine veränderte Zellzusammensetzung, eine andere Morphologie vor. Das Übermaß an Kollagen produzierenden Fibroblasten in IPF Lungen unterscheidet sich von denen gesunder Lungen. Sie entstammen nicht, wie ursprünglich angenommen Lungen – residenten mesenchymalen Zellen. Vielmehr gibt es Hinweise dafür, dass sie zum einen durch eine Umwandlung alveolarepithelialer Zellen zu atypischen Fibroblasten oder Myofibroblasten entstehen. Dieses Phänomen wird als „Epithelial to Mesenchymal Transition“ bezeichnet und lässt sich durch die Veränderung der Epithelzellmarker nachvollziehen^{90,152}. Zum anderen scheinen sie auf eine Parenchymläsion hin aus Progenitorzellen des Knochenmarks zu entstehen⁶⁷. All diese Konzepte und Ansätze bieten somit eine Vorstellung über die Pathogenese, aber deren richtige Verknüpfung und Überführung in therapeutische Maßnahmen ist noch nicht gelungen.

1.4. Hypothese dieser Arbeit:

Wie vorangehend dargelegt, wird der Exazerbationsbegriff der IPF im Unterschied zu anderen Erkrankungen der Lunge und Erkrankungen im Allgemeinen an sehr klare und einschränkende Kriterien gebunden^{38,88,101}. Der Ausschluss bekannter Ursachen so zum Beispiel auch einer Infektion, ist ein obligates diagnostisches Kriterium. Für andere Lungenparenchymerkrankungen ist eine akute Zustandsverschlechterung auf dem Boden der vorliegenden Erkrankung jedoch hinreichend für den Begriff der Exazerbation^{44,55,142}. Wir postulieren im Falle der IPF, dass Exazerbationen im Allgemeinen und eben nicht nur die AE – IPF als Risikofaktor einer erhöhten Mortalität anzunehmen sind und haben dies retrospektiv untersucht. Diese Arbeit beschäftigt sich also mit der Frage, welchen Einfluss Fälle akuter Verschlechterung der IPF mit der Notwendigkeit einer stationären Behandlung auf den Verlauf der Erkrankung haben, welche Risikofaktoren für solche Exazerbationen bestehen und wie die Ursachen, beispielsweise respiratorische Infektionen, bezüglich der Behandlung und Prognose des Patienten zu werten sind. Wir haben dabei die stationäre Aufnahme von IPF Patienten mit histologisch gesicherter oder multidisziplinär getroffener Diagnose der IPF und einer respiratorischen Verschlechterung bei stationärer Aufnahme in die Universitätsklinik Gießen, die sich innerhalb von 30 Tagen entwickelt hat, als entscheidendes Einschlusskriterium festgelegt.

2. Patienten und Methoden:

2.0. Ethikkommissionsvotum:

Laut Votum der Ethik – Kommission bestehen keine Einwände gegen die Auswertung der zu Grunde liegenden, pseudonymisierten Daten. Eingang des Antrags: 10.05.2012.

Aktenzeichen der Ethik – Kommission: 143/12.

2.1. Studiendesign und Definition der Exazerbation im weiten Sinne:

Die vorliegende Arbeit beschreibt eine retrospektive Datenerhebung aus Krankenakten von 100 Patienten der Lungenfibroseambulanz des Universitätsklinikums Gießen mit der Diagnose einer idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF). Die Diagnosen dieser Patienten wurden histologisch (mittels offener chirurgischer Keilexizision oder durch eine thorakoskopische Probenentnahme: „*Video assisted thoracoscopic Surgery – VATS*“) und im Rahmen eines multidisziplinären Konferenzentscheids zwischen Pulmologen, Radiologen und Pathologen des Universitätsklinikums Gießen unter Beachtung der geltenden diagnostischen Kriterien, wie sie durch die Konsensuskonferenz der „*American Thoracic Society*“ und der „*European Respiratory Society*“ im Juni 2001 festgelegt worden sind, gestellt¹⁸⁸. Im Falle einer typischen CT und dem Erfüllen der Konsensuskriterien konnte auf eine VATS auch verzichtet werden. Es wurden also alle verfügbaren Patienten mit einer hinreichend gesicherten Diagnose einer IPF in die Auswertung einbezogen. Diese Patienten wurde bezüglich des Auftretens von Verschlechterungsereignissen bzw. Exazerbationen der IPF, deren Einfluss auf den Krankheitsverlauf und das Überleben wie auch Risikofaktoren für das Auftreten solcher Exazerbationen hin betrachtet. Die Datenerhebung schließt alle Ereignisse mit der Notwendigkeit einer stationären Behandlung, auf Grund einer akuten respiratorischen Zustandsverschlechterung, im Zeitraum zwischen dem 1. Januar 2000 und 30. November 2008 ein. Damit wurden Exazerbationen dann als solche erfasst, wenn sie eine stationäre Behandlung nach sich zogen und sich die zu Grunde liegende respiratorische Zustandsverschlechterung im Zeitraum von einem Monat entwickelt hat. Ob eine primäre Krankheitsexazerbation im Sinne der „*Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis*“ bestand oder eine sekundäre Exazerbation wurde in erster Linie nicht unterschieden. Bei der Durchsicht der Akten der insgesamt 100 Patienten haben wir 46 Patienten ausgemacht, die 104 primäre und sekundäre Exazerbationen der IPF, welche stationäre Aufenthalte nach sich zogen, erlitten.

2.2. Vorliegendes Datenmaterial:

Alle analysierten Daten entstammen der Durchsicht aller stationär und ambulant geführten Akten, der in die Studie eingeschlossenen Patienten. Die Daten der Patienten wurden retrospektiv, also nach erfolgter stationärer Behandlung, erfasst.

2.2.1. Patientenbezogene demographische Daten:

- Alter [Jahre]
- Geschlecht
- Rauchstatus [aktueller Raucher/ ehemaliger Raucher/ Nichtraucher]
- Packyears [1 Packyear = 1 Jahr (20 Zigaretten/Tag/Jahr)]

2.2.2. Daten zur speziellen Krankheitsanamnese der IPF und auftretender

Exazerbationen:

- Erkrankungsdauer und Erstdiagnose der IPF
- Art der Diagnosesicherung [offene chirurgische oder thorakoskopische Probenentnahme beziehungsweise multidisziplinärer Konferenzentscheid]
- Erfolgte Lungentransplantation und deren Zeitpunkt

bezüglich der Exazerbationen:

- Entlassungsdiagnose der jeweiligen Exazerbation
- Zeitpunkt der Konsultation eines Arztes
- Zeitpunkt der stationären Aufnahme
- Zeitpunkt aller Verlegungen (einschließlich intensivmedizinischer Aufenthalte) und der Entlassung

2.2.3. Komorbiditäten:

Es wurden folgende Nebendiagnosen erfasst:

- Arterieller Hypertonus
- Koronare Herzkrankheit
- Herzrhythmusstörungen
- Vorhofflimmern
- Gastroösophagealer Reflux
- Diabetes Mellitus

2.2.4. Lungenfunktions- und laborchemische Daten:

Lungenfunktionelle Parameter:

- Forcierte Einsekunden Ausatemkapazität (FEV_1) und ihr relativer Anteil vom alters- und gewichtsspezifischen Sollwert ($FEV_1\%$)
- Totale Lungenkapazität (TLC) und ihr relativer Anteil vom alters- und gewichtsspezifischen Sollwert (TLC%)
- Vitalkapazität (VC) und ihr relativer Anteil vom alters- und gewichtsspezifischen Sollwert (VC%)
- Forcierte Vitalkapazität (FVC) und ihr relativer Anteil vom alters- und gewichtsspezifischen Sollwert (VC%)

Blutgasanalytische Parameter:

Bei den Blutgasanalysen handelt es sich um venöse Blutproben.

- Sauerstoffpartialdruck in der venösen Blutprobe [Pa] pO_2
- Kohlenstoffdioxidpartialdruck in der venösen Blutprobe [Pa] pCO_2

Laborchemische Parameter:

- C – reaktives Peptid (CRP)
- Leukozytenkonzentration (Leucoc)
- Laktatdehydrogenase (LDH)
- Kreatinkinase (CK)
- Glucose (Gluc)
- γ – Glutamyl – Transferase (γ – GT)
- Glutamat – Oxalacetat – Transaminase (GOT)
- Glutamat – Pyruvat – Transaminase (GPT)
- Kalzium (Ca^{2+})
- Kalium (K^+)
- Kreatinin (Crea)
- Harnstoff (Urea)
- International normalized ratio (INR)

2.2.5. Daten zur mikrobiellen Diagnostik:

- Sputumkultur (spontan gewonnener Auswurf, sowie provoziertes Sputum)
- Kultur bronchoalveolärer Spülflüssigkeit (im Rahmen bronchoskopischer Diagnostik)
- Kultur von Sekret des Oropharynx
- Aerobe und anaerobe Blutkulturen

2.2.6. Daten zur Pharmakotherapie:

Es wurden alle vorhandenen Medikationspläne (für 83 der 104 Exazerbationen verfügbar) aufgenommen. Spezielles Augenmerk wurde auf die Erfassung folgender Medikation gelegt:

- Therapie mit Kortikosteroiden
- Therapie mit Azathioprin
- Therapie mit Cyclophosphamid
- Therapie mit Antibiotika

2.2.7. Befunde bildgebender Verfahren:

Sofern die Befundung bildgebender Diagnostik pulmonale Infiltrate, Ödeme oder die Zunahme von milchglasartigen Trübungen ergab ist dieses für die jeweiligen stationären Aufenthalte erfasst worden.

- Thoraxröntgen
- „*high resolution computed tomography – HRCT*“

2.2.8. Gewinnung der erfassten diagnostischen Befunde:

2.2.8.1. Gewinnung mikrobiologischer Befunde:

Die mikrobiologische Aufarbeitung venösen Blutes, von Rachenabstrichen, Sputumproben und bronchoalveolärer Lavage der stationär behandelten Patienten erfolgte für alle Proben im Zentrallabor des Universitätsklinikums Gießen. Generell ist die sorgfältige Gewinnung und Aufarbeitung des Probenmaterials unter Beachtung der geltenden Standards und Qualitätsmaßstäbe, entsprechend der Richtlinie der

Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK), anzunehmen²⁹. Naturgemäß lässt sich die Genauigkeit aller Befunde jedoch bei der retrospektiven Gestaltung dieser Arbeit nicht mit letztllicher Sicherheit bestätigen. Die im Klinikalltag übliche Angabe der mikrobiologischen Befundung erfolgte semiquantitativ. Wir sind bei der Angabe „massenhafter“ und „vieler“ nicht opportunistisch im oberen Respirationstrakt vorkommender Bakterien im Probenmaterial von einem positiven Nachweis des entsprechenden Pathogens (im Einklang mit der klinischen Symptomatik) ausgegangen.

2.2.8.2. Erhebung lungenfunktioneller Parameter:

Die lungenfunktionellen Messungen erfolgten zum Großteil durch das Universitätsklinikum Gießen, im Rahmen der ambulanten oder stationären Betreuung, jedoch in den exazerbationsfreien ambulanten Perioden zu einem gewissen Teil auch durch niedergelassene Pulmologen.

2.2.8.3. Erhebung laborchemischer Parameter:

Wie auch die mikrobiologischen Befunde erfolgte die Auswertung venöser Blutproben bezüglich der verwendeten Parameter für alle Proben im Zentrallabor des Universitätsklinikums Gießen. Die Standards dieses Labors richten sich seit dem 6. Dezember 2003 nach der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK)²⁹. Wir sind auch hier generell von der ordnungsgemäßen und gewissenhaften Gewinnung wie auch Aufarbeitung der Blutproben ausgegangen. Die Datensätze der Patienten wurden in anonymisierter Form exportiert.

2.2.8.4. Erhebung demographischer, anamnestischer, pharmakotherapeutischer und sonstiger Daten:

Im Rahmen der ambulanten und stationären Diagnostik wurden alle Patienten anhand des „*Frankfurter Bogens*“ bezüglich ihrer speziellen pulmologischen Anamnese befragt. Pharmakotherapeutische Daten wurden aus den elektronischen Patientenakten des EDV – Systems des Uniklinikums Gießen ausgelesen. Für 76 der Patienten lagen dabei die Medikationspläne bezüglich der entsprechenden stationären Behandlung vor. Das bedeutet, dass für 83 der 104 stationären Aufenthalte Medikationspläne vorlagen.

Allgemeine Anamnesen und solche, die stationäre Aufenthalte betreffen, sowie Untersuchungsbefunde wurden zum einen ebenso der elektronischen Patientenakten, wie auch vorliegenden Arztbriefen entnommen.

2.3. Patienten:

Es wurden insgesamt 100 IPF – Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2000 und dem 30. November 2008 durch die Lungenfibroseambulanz der Universitätsklinik Gießen betreut worden sind, eingeschlossen. Es bestand für alle Patienten eine hinreichend histologisch bzw. per multidisziplinärer Fallkonferenz getroffene Diagnose der IPF entsprechend der damals geltenden Konsensuskriterien der ATS und ERS. Diese waren im Falle einer fehlenden histologischen Sicherung die Einhaltung aller vier Haupt- und wenigstens drei der vier Nebenkriterien¹⁸⁸. Die Hauptkriterien waren 1. der Ausschluss bekannter Gründe einer interstitiellen Lungenerkrankung wie beispielsweise die Exposition gegenüber Toxinen und Stäuben oder eine Bindegewebserkrankung, 2. der lungenfunktionelle Nachweis einer restriktiven Ventilationsstörung (mit verminderter Vitalkapazität) und einer Gasaustauschstörung (erhöhte arterioalveoläre Sauerstoffdifferenz, AaO_2 bzw. verminderte Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid, DLCO), 3. bibasale retikuläre Veränderungen bei minimalem Milchglas in der HRCT und 4. die Durchführung einer transbronchialen Biopsie (TBB) oder einer bronchoalveolären Lavage (BAL) ohne Anhalt für eine andere interstitielle Lungenerkrankung in deren Auswertung. Die Nebenkriterien waren ein Alter über 50 Jahren, das Auftreten unerklärlicher Belastungsdyspnoe, das Anhalten der Krankheitssymptomatik über wenigstens drei Monate und bibasale, end – inspiratorische Rasselgeräusche, im Sinne einer Sklerosiphonie. Patienten, die pulmonale Exazerbationen, die eine stationäre Behandlung nach sich zogen, erlitten haben – ob nun primär oder sekundär – waren dabei von besonderem Interesse und wurden mit solchen Kontrollen verglichen, die im Beobachtungszeitraum keine Exazerbationen erlitten.

2.4. Ein- und Ausschlusskriterien:

<u>Einschlusskriterien</u>	<u>Ausschlusskriterien</u>
<p>2.4.1. Diagnose der IPF:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Hauptkriterien:</u> <i>müssen alle erfüllt sein</i> - Ausschluss bekannter Gründe einer interstitiellen Lungenerkrankungen - Nachweis einer restriktiven Ventilationsstörung (mit verminderter Vitalkapazität) - Nachweis einer Gasaustauschstörung (erhöhte arterio – alveoläre Sauerstoffdifferenz, AaO₂ bzw. verminderte Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid, DLCO) - bibasale retikuläre Veränderung in Gegenwart von geringen Mengen an Milchglas 	<ul style="list-style-type: none"> - Hinweis auf oder Diagnose einer anderen interstitiellen Lungenerkrankung
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Nebenkriterien:</u> <i>mindestens drei von vier müssen erfüllt sein</i> - Alter > 50 Jahre - Unerklärliche Belastungsdyspnoe - Krankheitssymptomatik > 90 Tage - bibasale end – inspiratorische Rasselgeräusche („<i>velcro – rales</i>“) 	

<ul style="list-style-type: none"> – alternativ: histologische Sicherung einer „<i>usual interstitial pneumonia</i>“ – Musters ohne Widerspruch zu den klinischen Kriterien <p>2.4.2. Diagnose einer Exazerbation:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Verschlechterung der respiratorischen Symptomatik, die über die tägliche Schwankungsbreite hinausgeht und stationär behandelt werden musste 	
--	--

Tab. 3. Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten dieser Studie, entsprechend den diagnostischen Kriterien der IPF aus der Konsensus Konferenz der ATS und ERS von 2001¹⁸⁸

2.5. Statistik:

Zur Aufnahme und Erfassung von Diagnosen, demographischen Daten, Nebenerkrankungen, Lungenfunktionsuntersuchungen, Blutgasanalysen, laborchemischen Daten, mikrobiologischen Untersuchungen, stationären Aufenthalten und weiteren Daten diente eine Microsoft Access Datenbank (2002, Microsoft, Redmond, USA), die zur statistischen Bearbeitung mit Hilfe der Funktion „Abfragen“/ „Queries“ in PASW (ehemals SPSS) v. 17.0.2 (SPSS Inc., Chicago, USA) überführt worden ist.

2.5.1. Generelle Darstellung und Testung der Daten:

Die Darstellung der Daten erfolgte in Form des Medians oder Mittelwertes und dessen Standardabweichung, beziehungsweise des 95% Konfidenzintervalls im Falle von kontinuierlichen Merkmalen und als Angabe des prozentualen Anteils für kategoriale Variablen (nominal- und ordinalskalierte Merkmale). Es wurden stets zweiseitige Tests angewandt. p – Werte $< 0,05$ wurden als signifikant angenommen. Stichproben nominal- und ordinalskalierter Werte wurden mittels des Chi – Quadrat – Tests verglichen, im Falle kleiner Stichprobengrößen mittels des exakten Fisher – Tests. Stichproben kontinuierlicher Merkmale wurden nach Test auf Normalverteilung per

Kolmogorov – Smirnov - Anpassungstest, mittels eines ungepaarten t-Tests und im Falle einer fehlenden Normalverteilung mittels eines Mann Whitney U – Test verglichen. Im Falle von mehr als einer unabhängigen Stichprobe wurden Varianzanalysen durchgeführt^{113,146}.

2.5.2. Darstellung und Auswertung funktioneller und physiologischer Daten:

Die Werte der vorliegenden Lungenfunktionsprüfungen und laborchemischen Befunde wurden, wie oben erwähnt zunächst mit Hilfe des Kolmogorov – Smirnow – Anpassungs – Tests auf deren Normalverteilung hin überprüft. Bei Einhaltung dieses Kriteriums wurden jeweils die Parameter von Patienten mit und ohne pulmonale Exazerbationen durch ungepaarte T – Tests auf Gleichheit ihrer Mittelwerte getestet. Die lungenfunktionellen Daten der Patienten, die Exazerbationen erlitten haben entstammen einem Zeitraum von maximal 90 Tagen vor einer Exazerbation. Zum Vergleich wurden Lungenfunktionsprüfungen von Patienten, die keine Krankheitsexazerbation erlitten haben und im gleichen zeitlichen Abstand zur Erstdiagnose der IPF standen herangezogen. Die Zeitspannen zwischen der Diagnose der IPF für die exazerbationsfreien Patienten und der betrachteten Lungenfunktionsprüfung, wurden ebenfalls mit Hilfe des Kolmogorov – Smirnow – Anpassungs – Tests auf Normalität geprüft. Daher wurden diese Lungenfunktionsprüfungen als repräsentativ für IPF Patienten mit einem Verlauf ohne Exazerbationen angenommen^{113,146}.

2.5.3. Darstellung und Auswertung mikrobiologischer Befunde:

Zur Darstellung des Keimnachweises wurden Balkendiagramme verwendet. Zudem ermittelten wir den prozentualen Anteil der respiratorischen Infektionen mit Pathogennachweis gegen die, deren Diagnose klinisch gestellt wurde wie auch das Verhältnis von grampositiven gegen gramnegative Keime.

2.5.4. Darstellung und Auswertung von Exazerbationen, Überlebensraten und der Mortalität:

Für die Darstellung von Zeitabschnitten (von Diagnose oder der ersten Exazerbation zur nächsten oder zum Versterben des Patienten) wurde die Darstellung in Form von Kaplan – Meier – Kurven gewählt. Die Kaplan – Meier – Schätzung ist als statistische Methode zur Darstellung der kumulativen Überlebensrate und mittleren Überlebensrate

in Form des Medians für die Interpretation zensierter Daten, also einer solchen Gruppe, in der nicht jedes Individuum das betreffende Zielereignis erreicht hat (in unserem Fall das Versterben beziehungsweise das Eintreten der ersten Exazerbation eines Patienten), geeignet^{83,212}. Zum Vergleich der mittleren Überlebensrate von Patienten mit und ohne Exazerbationen wurde der logrank – Test (Mantel – Cox – Test) verwendet²¹². Dieser nicht – parametrische Test dient dem Vergleich der Überlebensraten zweier nicht verbundener Stichproben. Unter der Annahme der Nullhypothese, nämlich dass die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses (in unserem Fall dem Versterben eines Patienten) zu einem Zeitpunkt in beiden Stichproben gleich groß ist und dem Test dieser Hypothese gegen die tatsächliche Anzahl der eintretenden Ereignisse, ergibt sich die Prüfgröße des logrank – Tests:

$$\chi^2 = \frac{(B_A - E_A)^2}{E_A} + \frac{(B_B - E_B)^2}{E_B}$$

(E_A: erwartete Anzahl der Ereignisse in Gruppe A;

E_B: erwartete Anzahl der Ereignisse in Gruppe B;

B_A: tatsächliche Anzahl der Ereignisse in Gruppe A;

B_B: tatsächliche Anzahl der Ereignisse in Gruppe B)

Ist diese Prüfgröße größer als das Quantil der χ^2 – Verteilung, welches der Irrtumswahrscheinlichkeit entspricht, ist die Nullhypothese zu verwerfen.

2.5.5. Darstellung und Auswertung von potentiellen Risikofaktoren für eine Exazerbation:

Bezüglich der möglichen Risikofaktoren, die für Exazerbationen bestehen können, wurden multivariate Cox – Regressionsanalysen durchgeführt. Diese wurden für die Entwicklung der ersten Exazerbation in der Krankengeschichte des Patienten durchgeführt. Zudem wurden Exazerbationen zum Ende des Beobachtungszeitraums oder solche, die im Versterben des Patienten endeten, ausgeschlossen. Letztlich konnten von den 100 Patienten für diese Risikoanalyse 96, für die alle notwendigen Daten bekannt waren in die Regressionsanalyse einbezogen werden. Die multivariate Cox – Regressionsanalyse erlaubt eine Einschätzung mehrerer verschiedener Einflussfaktoren (Risikofaktoren) auf eine zensierte Zielvariable, also die

Überlebenszeit oder eben die Zeit bis zum Eintreten einer Exazerbation^{41,210,212}. Dabei erhält man das unmittelbare, punktuell zu einem Zeitpunkt bestehende Risiko, jeder Einflussgröße, auf das Risiko zu versterben, bzw. das Ereignis zu erreichen, die sogenannte Hazard – Funktion. Wenn man nun den Quotienten dieser Hazard – Funktionen für zwei Gruppen bildet erhält man also einen Risikoverhältnis, welches zeitlich unabhängig ist. In unserem Fall wurde das Risiko zu versterben von Patienten, die Exazerbationen erlitten haben mit dem Risiko der Patienten verglichen, die im Beobachtungszeitraum einen exazerbationsfreien Krankheitsverlauf aufwiesen. Für die Hazard Ratios von Patienten mit und ohne Exazerbation sind das 95% - Konfidenzintervall, sowie die p – Werte im Sinne von Signifikanzniveaus der Cox'schen Regression berechnet worden.

2.5.6. Darstellung und Auswertung des C – reaktiven Peptids (CRP) und anderer Surrogatparameter einer Exazerbation:

Der prognostische Wert des CRP und von Körpertemperaturanstiegen als Surrogatparameter einer Infektion, wie auch die Assoziation eines gesteigerten CRP mit einer erhöhten Mortalität ist beispielsweise für fulminante Pneumonien beziehungsweise allgemein ambulant erworbene Pneumonien wohl bekannt^{28,35,145}. Und auch die Exazerbation der IPF wurde seit ihrer Erstbeschreibung durch Kondoh mit den Attributen einer respiratorischen Infektion („*flu-like symptoms*“) beschrieben¹⁰¹. Im Rahmen der Datenaquise erfassten wir – dem Rechnung tragend – neben dem routinemäßig bestimmten CRP, die Zunahme von Dyspnoe, Sputummenge, Sputumpurulenz, den Anstieg der Körpertemperatur, Stenokardien, radiologische Zeichen einer Infektion, sowie die Zunahme beziehungsweise das Auftreten von Husten qualitativ beziehungsweise semiquantitativ. Bezüglich der Assoziation des Serum CRPs mit einer gesteigerten Mortalität erfassten wir im besonderen die Werte zur Aufnahme, zum ersten, dritten, siebten und zwölften Tag der stationären Behandlung. Zudem bestimmten wir mit Hilfe einer „*Receiver Operating Characteristic*“ – Kurve (ROC) die Sensitivität und Spezifität des Serum CRPs für den letalen Ausgang einer stationären Episode^{7,211}.

3. Ergebnisse:

3.1. Klinische Daten:

3.1.1. Alter und Geschlecht der Patienten:

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose der IPF lag für Patienten, die Exazerbationen erlitten haben bei 63,8 +/- 1,3 Jahren und für Patienten ohne Exazerbation bei 62,9 +/- 1,8 Jahren. Die Geschlechterverteilung lag jeweils auf der männlichen Seite (Tab. 4.). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Exazerbation objektiviert werden ($p=0,756$, $p=0,163$).

	<u>Patienten mit</u>	<u>Patienten ohne</u>	
	<u>Exazerbation</u>	<u>Exazerbation</u>	<u>p</u>
Anzahl der Patienten, n	46	54	
Alter bei Erstdiagnose, Mittelwert \pm SD	63.8 \pm 1.3	62.9 \pm 1.8	0.756
Geschlecht – männlich, n (%)	30 (65.2)	42 (77.8)	0,163

Tab. 4. Alter und Geschlecht von Patienten mit und ohne Exazerbation der IPF

(SD: Standardabweichung der Mittelwerte, p: Signifikanzniveau)

3.1.2. Diagnostische Daten:

3.1.2.1. Diagnosesicherung der IPF:

Unter den 46 Patienten, die Exazerbationen der IPF erlitten haben, betrug der Anteil der Patienten mit einer durch eine VATS und eine nachgeschaltete interdisziplinäre Konferenz gesicherten IPF 14 Patienten (30,4%). Der Anteil der Patienten deren Diagnose durch klinisch pneumologische und eindeutige CT - morphologische Kriterien bestätigt wurde, lag dementsprechend bei 32 Patienten (69,6%). Demgegenüber lag bei den 54 Patienten, die keine akute Exazerbation erlitten haben, der Anteil an histologisch bestätigten Fällen bei 19 (35,2%). Der Anteil an klinisch getroffenen Diagnosen lag hier bei 35 Patienten (64,8%) (Tab. 5.). Die gleichsame Erfassung und Gewichtung von histologisch gesicherter und klinischer Diagnose wurde bewusst gewählt. Die Gründe hierfür liegen zum einen in der hohen Sensitivität und Spezifität der HRCT in der Diagnostik der IPF, sofern man von erfahrenen Radiologen für deren Befundung ausgeht¹⁴⁸. Zum anderen ist selbst das hoch spezifische UIP – Muster als Korrelat der IPF ohne entsprechende Klinik nicht ausreichend für die Diagnose einer IPF. Dieser Argumentation entspricht einem Paradigmenwechsel der letzten Jahre vom alleinigen Goldstandard der Biopsie weg hinzu einer multidisziplinären Diagnose der IPF^{30,188}. Aus diesem Grund haben wir eine klinische Diagnose ohne histologischen Nachweis nicht als zweitrangig betrachtet. Die Verteilung der Art der

Diagnosesicherung zwischen Patienten mit und ohne Exazerbation zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,615$).

Diagnose via	<u>Patienten mit</u> <u>Exazerbation</u>	<u>Patienten ohne</u> <u>Exazerbation</u>	<u>p</u>
Chirurgische Probenentnahme, n (%)	14 (30.4)	19 (35.2)	0,615
Klinische Diagnose, n (%)	32 (69.6)	35 (64.8)	

Tab. 5. Form der Diagnosesicherung von Patienten mit und ohne Exazerbation der IPF (p: Signifikanzniveau)

3.1.3. Begleiterkrankungen:

In der Literatur wird das assoziative Auftreten eines gastroösophagealen Refluxes, der koronaren Herzkrankheit, sowie der pulmonalen Hypertonie mit der IPF beschrieben^{18,97,144,179}. In dieser Studie wurden gastroösophagealer Reflux, koronare Herzkrankheit, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Herzrhythmusstörungen, sowie im speziellen Vorhofflimmern als Begleiterkrankungen der Patienten aufgenommen. Dabei zeigte sich für die Patienten mit Exazerbationen ein Anteil von 24 Patienten (52,2%) mit arteriellem Hypertonus, von 12 Patienten (26,1%) mit einer koronaren Herzkrankheit, von 4 Patienten (8,7%) mit Herzrhythmusstörungen, von einem Patienten (2,2%) mit Vorhofflimmern, sowie von jeweils 7 Patienten (15,2%) mit gastroösophagealem Reflux und Diabetes mellitus. Für Patienten ohne Exazerbationen bestand bei 20 Patienten (37%) ein arterieller Hypertonus, bei 9 Patienten (16,7%) eine koronare Herzkrankheit, bei 6 Patienten (11,1%) Herzrhythmusstörungen, bei 3 Patienten (5,6%) Vorhofflimmern, bei 9 Patienten (16,7%) gastroösophagealer Reflux und bei 12 Patienten (22,2%) Diabetes mellitus. Für keine dieser Komorbiditäten konnte im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Exazerbation ein signifikanter Unterschied demonstriert werden.

Begleiterkrankungen:	<u>Pat. mit</u> <u>Exazerbation</u>	<u>Pat. ohne</u> <u>Exazerbation</u>	<u>p</u>
Arterielle Hyperonie	24 (52.2%)	20 (37%)	0,129
Koronare Herzkrankheit	12 (26.1%)	9 (16.7%)	0,249
Herzrhythmusstörungen	4 (8.7%)	6 (11.1%)	0,688
Vorhofflimmern	1 (2.2%)	3 (5.6%)	0,39
Gastroösophagealer Reflux	7 (15.2%)	9 (16.7%)	0,844
Diabetes mellitus	7 (15.2%)	12 (22.2%)	0,374

Tab. 6. Begleiterkrankungen von Patienten mit und ohne Exazerbation der IPF (p: Signifikanzniveau)

3.1.4. Rauchstatus der Patienten:

Der Anteil an aktuellen Rauchern lag zum Zeitpunkt der Beobachtung für Patienten mit Exazerbationen bei einem Patienten (2,2%). Der Anteil ehemaliger Raucher lag bei 28 Patienten (60,9%). Der Anteil lebenslanger Nicht – Raucher (Never smoker) lag bei 17 Patienten (36,92%). Die durchschnittliche Anzahl an Packyears betrug 22,2 +/- 4. Demgegenüber war der Anteil aktueller Raucher für IPF – Patienten ohne Exazerbationen bei 4 Patienten (7,4%). Der Anteil ehemaliger Raucher belief sich auf 24 Patienten (44,4%). Der Anteil lebenslanger Nicht – Raucher (Never smoker) betrug 26 Patienten (48,2%). Die durchschnittliche Anzahl der Packyears war 25,7 +/- 4. Der Anteil lebenslanger Nichtraucher war im Vergleich von Patienten mit und ohne Exazerbation nicht signifikant ($p=0,26$).

Rauchstatus	Patienten mit Exazerbation	Patienten ohne Exazerbation	p
niemals, n (%)	17 (36,9%)	26 (48,2%)	0,26
ehemals, n (%)	28 (60,9%)	24 (44,4%)	
aktuell, n (%)	1 (2,2%)	4 (7,4%)	
packyears , Mittelwert \pm SD	22,2 \pm 4.0	25.7 \pm 4.0	

Tab. 7. Rauchstatus der Patienten mit und ohne Exazerbation der IPF

(SD: Standardabweichung der Mittelwerte, p: Signifikanzniveau)

3.1.5. Die Vitalkapazität und Ein – Sekunden – Ausatemkapazität zum

Zeitpunkt der Erstdiagnose:

Die durchschnittliche relative Vitalkapazität ($VC\%_{\text{Sollwert}}$) als Maß der restriktiven Ventilationsstörung betrug zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 58,3 +/- 2,7% für die Patienten mit Exazerbationen und 61,9 +/- 2,7% für Patienten ohne Exazerbationen. Die durchschnittliche relative Ein – Sekunden – Ausatemkapazität ($FEV_1\%_{\text{Sollwert}}$) betrug 64,6 +/- 2,9% für die Patienten mit Exazerbationen und 68,5 +/- 2,7% für Patienten ohne Exazerbationen. Es bestand kein signifikanter Unterschied der relativen Vitalkapazität und Einsekundenausatemkapazität zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen Patienten mit und ohne Exazerbation ($p=0,941$; $p=0,168$).

<u>Lungenfunktionsparameter</u>	<u>Patienten mit Exazerbation</u>	<u>Patienten ohne Exazerbation</u>	<u>p</u>
VC % Sollwert, Mittelwert \pm SD	58,3 \pm 2,7	61,9 \pm 2,7	0.941
FEV ₁ % Sollwert, Mittelwert \pm SD	64,6 \pm 2,9	68,5 \pm 2,7	0,168

Tab. 8. Vitalkapazität (VC) und forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁) von Patienten mit und ohne Exazerbation der IPF (SD: Standardabweichung der Mittelwerte, p: Signifikanzniveau)

3.2. Die primäre und sekundäre Exazerbation der IPF und ihr klinisches Bild:

3.2.1. Verteilung der Diagnosen bei Entlassung:

Innerhalb der Patienten, die Exazerbationen erlitten haben, stach die klinische Infektion als Diagnose bei Entlassung mit 77 von 104 Fällen (74%) deutlich heraus. Dieser folgten in der Häufigkeit die akute und chronische Rechtsherzinsuffizienz in 8 Fällen (7,7%). Die primäre Exazerbation der Erkrankung (AE – IPF) bestand in nur 7 Fällen (6,7%) als Entlassungsdiagnose. Die weiteren Diagnosen waren eine Anämie in 4 Fällen (3,9%), eine respiratorische Insuffizienz in 3 Fällen (2,9%), ein Fall eines Bronchialkarzinoms (1%) und ein Fall von Hämoptysen (1%). In 3 Fällen wurde keine Diagnose angegeben.

<u>Klinische Diagnose bei Entlassung:</u>		
	n.	%
Vermutete respiratorische Infektion	77	74.0
Akutes und chronisches Rechtsherzversagen	8	7.7
Primäre Exazerbation der IPF	7	6.7
Anämie	4	3.9
Respiratorische Insuffizienz	3	2.9
Nicht näher definiert	3	2.9
Bronchialkarzinom	1	1.0
Hämoptysen	1	1.0

Tab. 9. Klinische Diagnosen der Exazerbation der IPF

3.2.2. Mikrobielle Diagnostik einer vermuteten Infektion:

Die respiratorische Infektion wird häufig als Ursache der Exazerbation der IPF diskutiert. Auch im Falle der AE – IPF sind okkulte Infektionen, im speziellen virale Infektionen der Familie Herpesviridae, für einen Teil der Fälle anzunehmen^{181,189,193}. Für die hier eingeschlossenen Patienten, die vermutlich Infekt – getriggerte Exazerbationen der IPF erlitten haben, gelang in 23 von 77 Fällen der Nachweis eines

hochwahrscheinlich ursächlichen Pathogens. Es wurden 25 verschiedene Pathogene nachgewiesen. Dabei wurden in zwei Fällen zwei Keime nachgewiesen. Die Verteilung der Erreger lag deutlich im gramnegativen Bereich. Auffällig war auch der vergleichsweise hohe Anteil an Enterobacterales. Klebsiella species und Enterococcus faecalis wurden mit jeweils vier Fällen am häufigsten nachgewiesen (Tab. 10., Abb. 3.).

Klebsiella spp.	4
Enterococcus faecalis	4
Citrobacter spp.	2
Pseudomonas aeruginosa	2
Stenotrophomonas maltophilia	2
koag. neg. Staphylococci	2
Staphylococcus aureus	2
E. coli	1
Enterobacter cloacae	1
Moraxella catarrhalis	1
Acinetobacter spp.	1
Bacteroides melaninogenicus	1
Hemophilus influenzae	1
Bacillus spp.	1

Tab. 10. Mikrobiologischer Nachweis ursächlicher Pathogene:

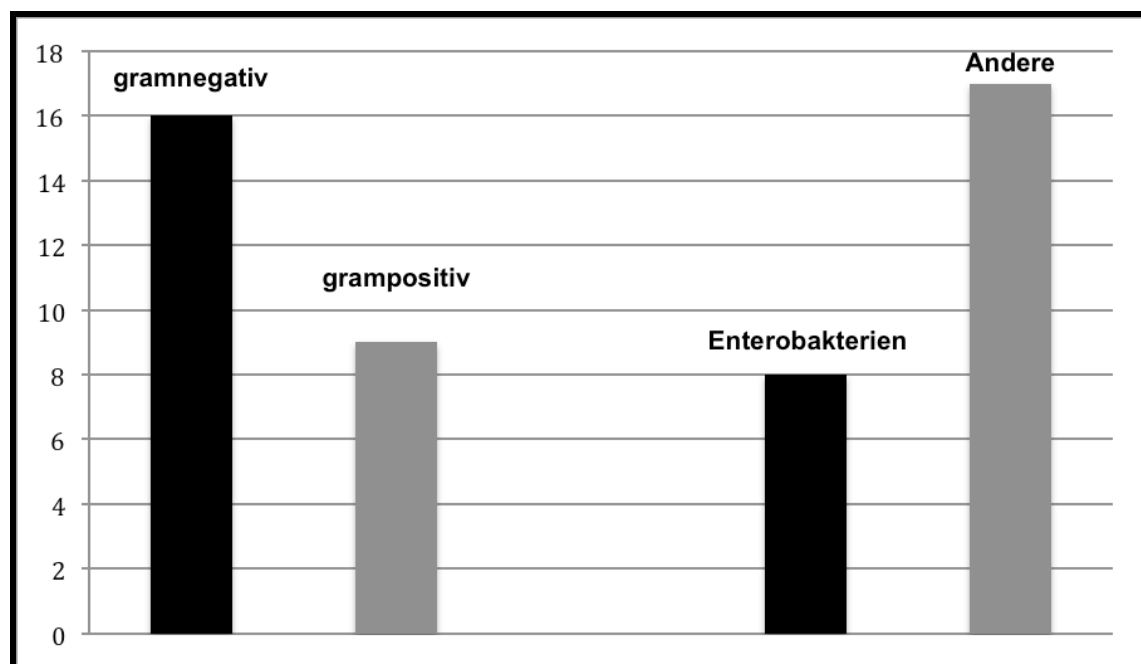


Abb. 3. Verteilung des Keimspektrums der infektexazerbierten IPF

3.2.3. Mögliche Surrogatparameter einer Infektion:

3.2.3.1. Laborparameter:

Wir haben Laborparameter, die das Vorliegen einer Infektion anzeigen könnten, erfasst und diese für vermutete Infektionen und Exazerbationen anderer Ursache mit einander verglichen. Für 83 der 104 Exazerbationen lagen laborchemische Daten vor. Es zeigte sich, dass die Elevation des C – reaktiven Peptids, der Glucose und der Kreatinkinase, sowie ein erniedrigtes Serumkalzium in signifikantem Ausmaß mit dem Vorliegen einer Infektion korrelierten. Für das C – reaktive Peptid zeigte sich hierbei mit einem p – Wert < 0,001 das deutlichste Ergebnis. Die Leukozyten, die Laktatdehydrogenase, GOT und GPT, das Kreatinin, sowie der Serumharnstoff waren im Falle der klinischen Infektion ebenfalls, jedoch nicht signifikant, erhöht.

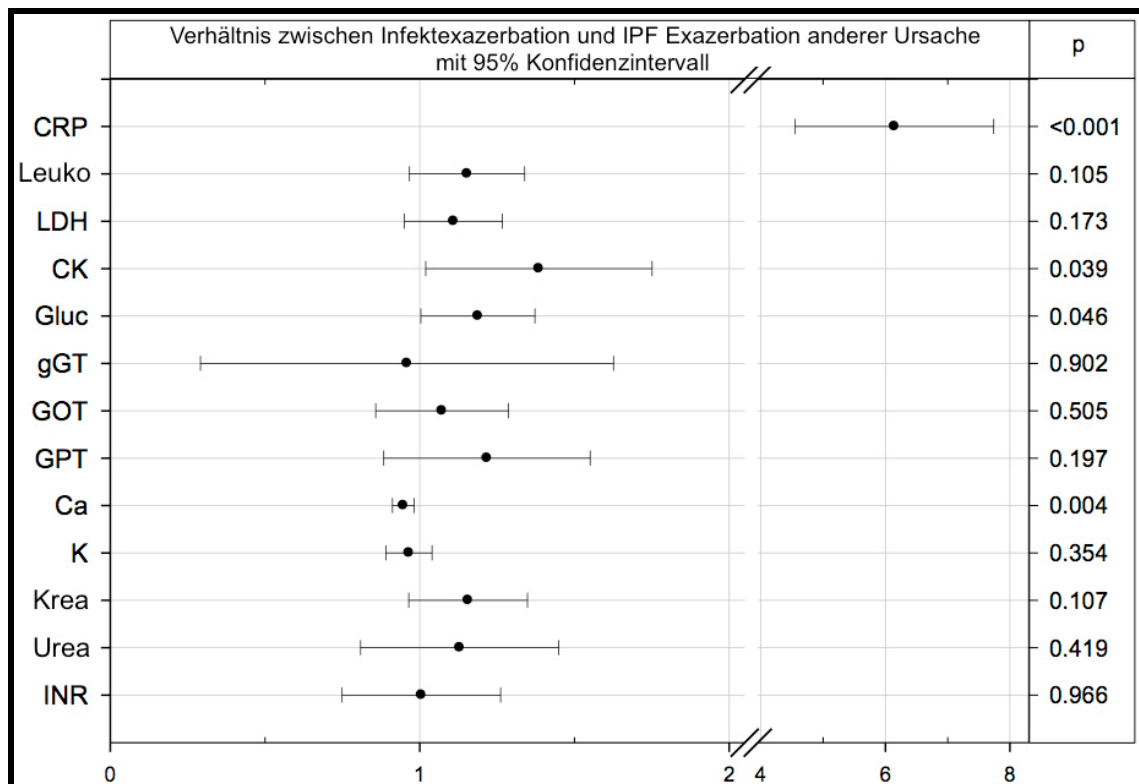


Abb. 4. Vgl. laborchemischer Parameter zu Beginn des stationären Behandlung im Falle der Infektion und anderer Exazerbationen (p: Signifikanzniveau)

(CRP: C-reatives Peptid, Leuko: Leukozyten, LDH: Laktatdehydrogenase, CK: Kreatinkinase, Gluc: Glukose, gGT: Gammaglutamyltransferase, GOT: Glutamatoxalacetattransaminase, GPT: Glutamatpyruvattransaminase, Ca: Kalzium, K: Kalium, Krea: Kreatinin, Urea: Harnstoff, INR; international normalized ratio)

3.2.3.2. Klinische Surrogatparameter:

Die Rolle anderer Surrogatparameter, nämlich der Zunahme von Husten, Sputum und Fieber, erbrachte weniger zielführende Ergebnisse. So waren die Zunahme von Husten und Sputum zwar hoch sensitiv für das Vorliegen einer Infektion, aber schlichtweg nicht spezifisch. Das Auftreten von Fieber hingegen war kaum sensitiv, wohl aber sehr spezifisch. Die klinische Differentialdiagnostik einer Infektion anhand dieser Parameter, sollte dementsprechend nur schwerlich gelingen.

3.2.4. Prognostischer Wert des C – reaktiven Peptids für das Überleben der Patienten:

Für ambulant erworbene Pneumonien konnte mehrfach gezeigt werden, dass sich Patienten mit einem nur schlechten oder fehlenden Ansprechen auf eine antibiotische Therapie und, damit einhergehend, mit einer schlechten Prognose, durch signifikant erhöhte CRP – Werte ab dem dritten Tag nach Beginn der Therapie identifizieren lassen^{28,35}. Gleiches gilt für die Entwicklung einer Sepsis²⁰⁶, der beatmungsassoziierten Pneumonie und der nosokomialen Pneumonie¹²⁵.

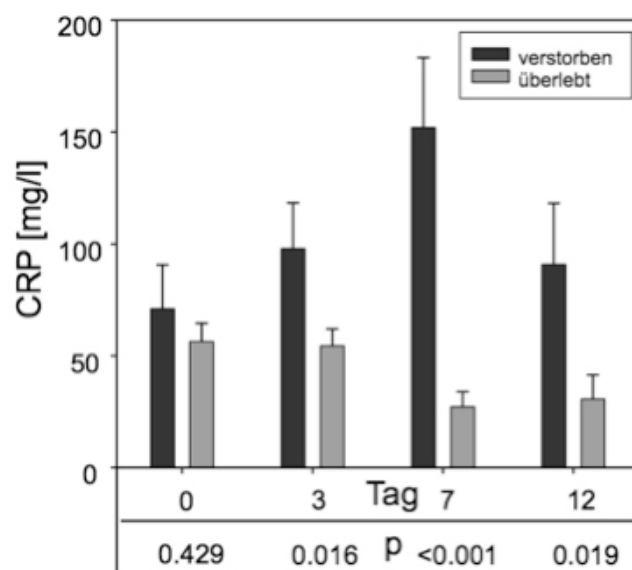


Abb.5. CRP-Werte von Exazerbationen mit letalem vs. nicht letalem Ausgang

(an Tag 0, 3, 7 und 12, Patientenzahl n=63, 57, 41 und 29, Mittelwert +/- Standardabweichung)

Dieser Situation Rechnung tragend wurden die CRP – Werte bei Aufnahme, sowie zum dritten, siebten und zwölften Tag der stationären Behandlung einer Exazerbation erfasst. Es wurden die jeweiligen Werte der Gruppe, der im Verlauf des stationären Aufenthaltes verstorbenen Patienten mit den CRP – Werten der, den stationären Aufenthalt überlebenden Patienten verglichen. Dabei konnten für die CRP – Werte am dritten, siebten und zwölften Tag der stationären Behandlung signifikant höhere Werte in der Gruppe der letal endenden Aufenthalte aufgezeigt werden. Der größte statistische Unterschied, mit einem p – Wert < 0,001, wurde für den siebten Tag der stationären Behandlung ausgemacht (Abb. 5.). Zudem sei auf die nachfolgende

„Receiver operating characteristic“ oder ROC – Kurve verwiesen (Abb. 6.). Ihr sind die hohe Sensitivität und Spezifität des CRP – Wertes am siebten Tag der stationären Behandlung zur Unterscheidung von letalem oder nicht letalem Ausgang der Exazerbation zu entnehmen.

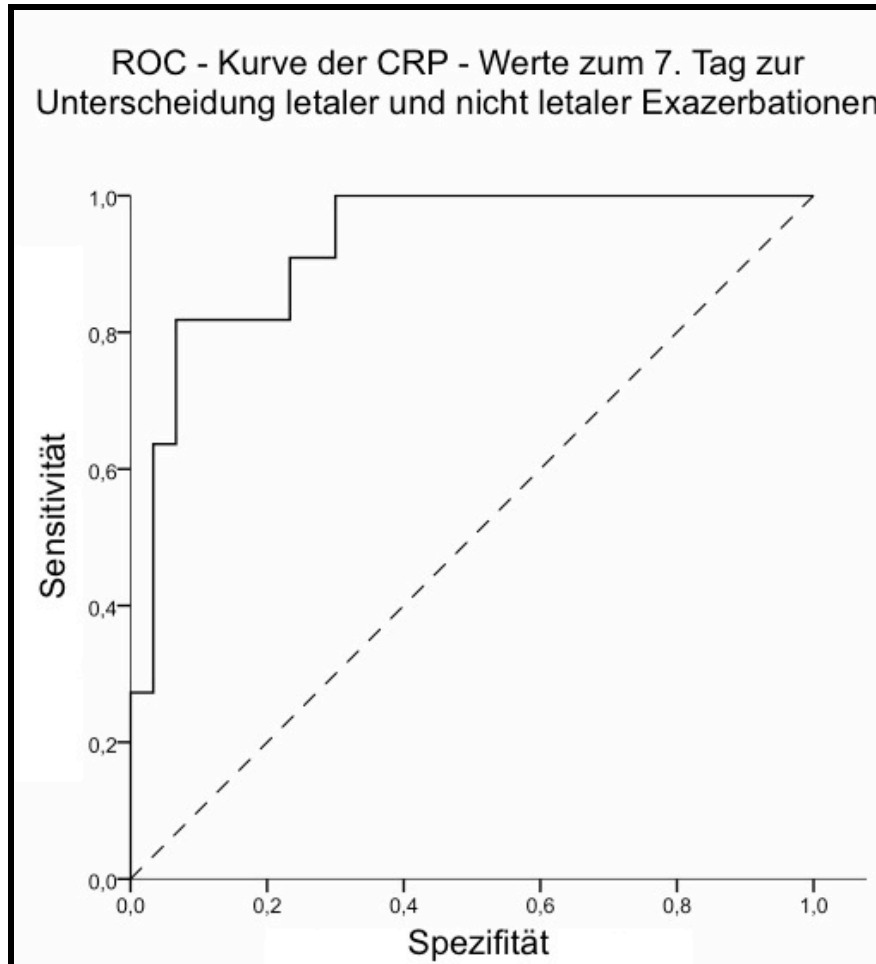


Abb. 6. Receiver operating characteristic (Spezifität und Sensitivität) bezüglich des CRP zum siebten Tag der stationären Behandlung (Fläche unter der Kurve: 0.93 ± 0.04 ; 95% Konfidenzintervall 0,83 - 1,00; - - -: Zufallsgerade.)

3.2.5. Die antimikrobielle Therapie während der stationären Behandlung:

Bei einem pulmonal vorerkrankten Patientenkollektiv und einem ja sehr hohen Anteil an respiratorischen Infektionen stellt sich die Frage nach der Häufigkeit und Art der antimikrobiellen Therapie. Für 76 der 104 stationären Aufenthalte lagen Medikationspläne vor. In 79% der Fälle (n=60) wurde eine Antibiotikatherapie durchgeführt. In der Regel wurde zunächst eine Kombinationstherapie aus zwei Komponenten gewählt. Die häufigste Kombination bestand aus Ceftriaxon und Clindamycin.

	Antibiotikaregime					
	1.		2.		3.	
	n.	%	n.	%	n.	%
Clindamycin	36	29.3	6	12.2	1	6.3
Ceftriaxon	30	24.4	6	12.2	1	6.3
Sultamicillin	18	14.6	5	10.2	1	6.3
Piperacillin/Tazobactam	15	12.2	5	10.2	1	6.3
Ceftazidim	4	3.3	2	4.1	1	6.3
Clarithromycin	3	2.4	0	0.0	0	0.0
Doxycyclin	3	2.4	3	6.1	1	6.3
Fluconazol	3	2.4	4	8.2	1	6.3
Moxifloxacin	3	2.4	1	2.0	1	6.3
Ciprofloxacin	2	1.6	2	4.1	0	0.0
Imipenem	2	1.6	6	12.2	3	18.8
Vancomycin	2	1.6	7	14.3	2	12.5
Erythromycin	1	0.8	1	2.0	1	6.3
Gentamicin	1	0.8	0	0.0	0	0.0
Meropenem	0	0.0	1	2.0	0	0.0
Amphotericin B	0	0.0	0	0.0	1	6.3
Ganciclovir	0	0.0	0	0.0	1	6.3

Tab. 11. Verteilung der antibiotischen Therapie, sortiert nach ihrer Häufigkeit, als erstes, zweites oder drittes antibiotisches Regime (76 Medikationspläne, 60 antibiotisch behandelte Fälle (78,9%))

Die Eskalation beziehungsweise die Umstellung des antibiotischen Regimes zeigte einen ungünstigen Verlauf des stationären Aufenthaltes an. So lag die Anzahl der letal endenden Exazerbationen in der Gruppe der Patienten, die mit nur einer Antibiotikakombination behandelt worden sind, bei 4 von 38 (10,5%), bei 8 von 12 (67%) für die Patienten, die zwei Regime erhalten haben und bei 4 von 8 (50%) beziehungsweise 2 von 2 (100%) für die Patienten, die drei beziehungsweise vier Regime erhalten haben. Dieser Zusammenhang ist hoch signifikant bei einem p-Wert<0,001.

Anzahl verwendeter antibiotischer Regime		n:	%,
0		16	21.1
1		18	23.7
2		35	46.1
3		7	9.2

		Anzahl verwendeter antibiotischer Regime				Total	p
		1	2	3	4		
Überlebende	n:	34	4	4	0	42	<0.001
	%	81.0	9.5	9.5	0.0	100.0	
Verstorbene	n:	4	8	4	2	18	
	%	22.2	44.4	22.2	11.1	100.0	

Tab. 12. Anzahl verwendeter antibiotischer Regime bei letaler und nicht letaler Exazerbation der IPF (n: Anzahl der Patienten, p: Signifikanzniveau)

3.2.6. Die Notwendigkeit der intensivmedizinischen Therapie und die Rolle der Infektion in diesem Zusammenhang:

Studien von Mallick, Saydin und Rangappa konnten bereits zeigen, dass mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Therapie von IPF – Patienten eine frustrane Prognose mit einer vielfach erhöhten Mortalität verbunden ist^{116,153,161}. In diesem Zusammenhang ist auch der ungünstige Verlauf von invasiv beatmeten IPF – Patienten zu sehen¹⁷³. Für die hier behandelten IPF – Patienten haben sich diese Erkenntnisse bestätigt. Von den 13 Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt werden mussten, sind 7 Patienten im Rahmen der stationären Behandlung verstorben. Das relative Risiko auf einen letalen Ausgang betrug im Vergleich zu allen hier stationär behandelten IPF – Patienten 4,9. Weitere 4 Patienten konnten einer Lungentransplantation zugeführt werden und nur zwei Patienten konnten wieder aus der intensivmedizinischen Therapie entlassen werden. Bezüglich der Beatmung wurden insgesamt 8 Patienten einer nicht invasiven Beatmung unterzogen. Wohingegen entsprechend der bekanntermaßen ungünstigen Prognose invasiv beatmeter Patienten nur zwei Patienten intubiert beatmet wurden.

3.2.7. Anteil von Exazerbationen mit letalem Ausgang bzw. deren Mortalität:

Die Mortalität der "Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis", wie auch der sekundären Exazerbation ist immens. Für die AE – IPF wird die Ein – Jahres – Mortalität zwischen 53 und 86% angegeben^{88,103,136}. In einer 16 Studien umfassenden Übersichtsarbeit von Collard und Mitarbeitern besteht eine durchschnittliche Ein – Jahres – Mortalität von über 70%³⁸. Der Anteil letal endender Exazerbationen betrug in unserem Patientenkollektiv hingegen nur 19,2% (20 von 104 Fällen). Von diesen 20 letal endenden Exazerbationen waren jedoch 95% (19 Fälle) Fälle einer respiratorischen Infektion.

3.3. Potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung einer Exazerbation:

Für die akute Exazerbation der IPF, im Sinne der „Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis“ (AE – IPF), wie sie erstmals 1993 durch Kondoh et al. beschrieben¹⁰¹ und deren einschränkende Definition in der nachfolgenden Literatur weitgehend übernommen wurde, werden einige unerkannte auslösende Trigger und Risikofaktoren diskutiert. Wir haben die demographischen Daten, den Rauchstatus der Patienten, Begleiterkrankungen, Lungenfunktionsparameter und blutgasanalytische Parameter, sowie Daten über die Behandlung mit Kortikosteroiden und Immunsuppressiva als mögliche Risikofaktoren angenommen. Mittels einer multivariaten Cox – Regressionsanalyse und der Berechnung der Hazard Ratios des jeweiligen möglichen Risikofaktors zeigten sich folgende Daten (Abb. 7.).

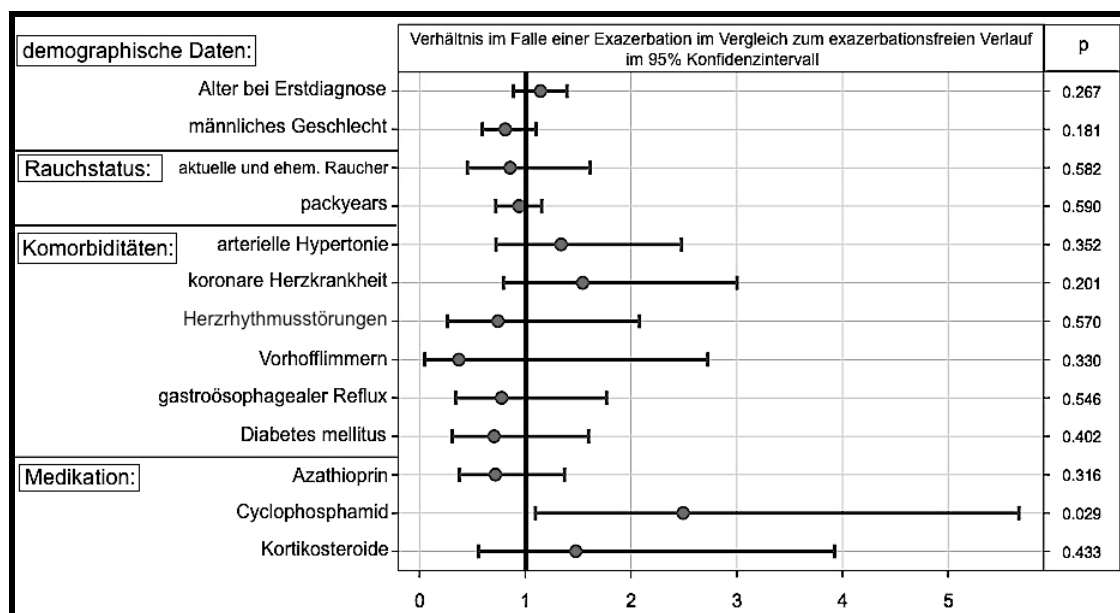


Abb. 7. Risikofaktoren für das Auftreten einer Exazerbation, hazard ratios, 95% Konfidenzintervall und p-Werte (bzw. Signifikanzniveaus)

3.3.1. Demographische Daten als mögliche Risikofaktoren:

Die erfassten demographischen Daten, nämlich das Alter der Patienten und deren Geschlecht, haben sich in der Auswertung, als vergleichbar verteilt und ohne erkennbaren Einfluss auf das Risiko einer Exazerbation der IPF gezeigt. Die Hazard Ratio bezüglich des Alters für den Risikovergleich der Patienten mit und ohne Exazerbationen lag bei 1,14 und ist im 95% Konfidenzintervall zwischen 0,89 und 1,39 mit $p=0,267$ geringfügig und nicht signifikant erhöht. Die Hazard Ratio für das Geschlecht lag bei 0,81 und ist im 95% Konfidenzintervall zwischen 0,6 und 1,1 mit $p=0,181$ geringfügig und nicht signifikant erniedrigt (Abb. 7.).

3.3.2. Rauchen als möglicher Risikofaktor:

Im Rahmen unserer Studie konnte Rauchen nicht als Risikofaktor für das Auftreten einer Exazerbation der IPF ausgemacht werden. So war das relative Risiko eine Exazerbation zu entwickeln von aktuellen und ehemaligen Rauchern im Vergleich zu lebenslangen Nichtraucherern sogar geringfügig und nicht signifikant erniedrigt. Die Hazard Ratio betrug 0,86 im 95% Konfidenzintervall zwischen 0,45 und 1,62 bei $p=0,582$. Auch die Anzahl der packyears war kein signifikanter Risikofaktor. Die Hazard Ratio betrug 0,94 im 95% Konfidenzintervall zwischen 0,72 und 1,16 bei $p=0,590$ (Abb. 7.).

3.3.3. Begleitkrankungen als Risikofaktoren:

Es ließ sich für keine der Begleiterkrankungen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Exazerbation zeigen. Die „Koronare Herzerkrankung“ (KHK) weist eine erhöhte Assoziation zu fibrotischen, nicht – granulomatösen Lungenerkrankungen auf⁹⁷. Eine vorbestehende KHK hat für unsere Patienten eine nicht signifikant erhöhte ($p=0,201$) Hazard Ratio von 1,54 im 95% - Konfidenzintervall zwischen 0,79 – 3 gezeigt und konnte deswegen nicht als signifikanter Risikofaktor bestätigt werden. IPF Patienten zeigen eine stark erhöhte Prävalenz „gastroösophagealen Refluxes“ (GERD). Dieser ist meist okkult und wird im Rahmen der Genese der IPF und als möglicher Risikofaktor für die AE – IPF diskutiert^{38,149,179}. Gastroösophagealer Reflux konnte hier jedoch gleichermaßen nicht als Risikofaktor für Exazerbationen verifiziert werden. Die Hazard Ratio dieses potentiellen Risikofaktors war mit 0,78 im Konfidenzintervall zwischen 0,34 und 1,77 bei $p=0,546$, nicht signifikant erniedrigt. Die gehäufte Assoziation der übrigen erfassten Begleiterkrankungen mit der IPF ist nicht

beschrieben. Diese konnten im Rahmen der Studie auch nicht als Risikofaktor für die Entwicklung einer Exazerbation ausgemacht werden. Das Auftreten einer „systemischen arteriellen Hypertension“ wies eine nicht signifikant ($p=0,352$) erhöhte Hazard Ratio von 1,34 im 95% Konfidenzintervall zwischen 0,72 und 2,48 auf. Das Vorliegen von „Diabetes mellitus“ war für Patienten, die Exazerbationen erlitten mit einer nicht signifikant verringerten ($p=0,402$) Hazard Ratio von 0,71 gegen die exazerbationsfreien Patienten verbunden. Das entsprechende 95% Konfidenzintervall lag zwischen 0,31 und 1,6. Die Hazard Ratios von Herzrhythmusstörungen und Vorhofflimmern waren für Patienten mit Exazerbationen im Vergleich zu Patienten ohne Exazerbationen beide ebenfalls nicht signifikant erniedrigt. Für „Herzrhythmusstörungen“ im Allgemeinen zeigte sich eine Hazard Ratio von 0,74 im 95% Konfidenzintervall zwischen 0,26 und 2,08 ($p=0,570$). Für „Vorhofflimmern“ zeigte sich eine Hazard Ratio von 0,37 im 95% Konfidenzintervall zwischen 0,05 und 2,73 ($p=0,330$) (Abb. 7.).

3.3.4. Das Ausmaß der restriktiven Ventilationsstörung als eigenständiger Risikofaktor:

Wir haben für 83 der 104 Exazerbationen Lungenfunktionsprüfungen vor und nach stationärer Behandlung mit Lungenfunktionsprüfungen von Patienten ohne Exazerbationen, die im gleichen zeitlichen Abstand zur Erstdiagnose der IPF standen, verglichen. Die Abweichung der Zeitpunkte der Lungenfunktionsprüfungen betrug dabei $5,7 \pm 0,6$ Tage. Es zeigte sich, dass das Auftreten von Exazerbationen zu einer Zunahme der restriktiven Ventilationsstörung führte (Abb. 8). Im Speziellen war das Auftreten von Exazerbationen mit einer signifikanten Reaktion der Vitalkapazität, forcierten Vitalkapazität und der totalen Lungenkapazität assoziiert. Neben der multivariaten Cox – Regressionsanalyse erstellten wir Verteilungskurven der Vitalkapazitäten für beide Gruppen. Hierbei zeigte sich, dass auch Patienten mit einer nur geringgradigen restriktiven Ventilationsstörung nicht völlig vor einer Exazerbation gefeit sind (Abb. 9). Beispielsweise hatten 25% der Patienten, die Exazerbationen erlitten eine Vitalkapazität von mehr als 60% des Sollwertes. Was die Tragweite dieser Annahme ebenfalls schmälert, ist dass der Zeitpunkt der ersten Exazerbation mit 238 ± 120 Tagen nach Erstdiagnose suggeriert, dass eine Exazerbation auch im frühen Krankheitsstadium auftreten kann (Abb.10.).

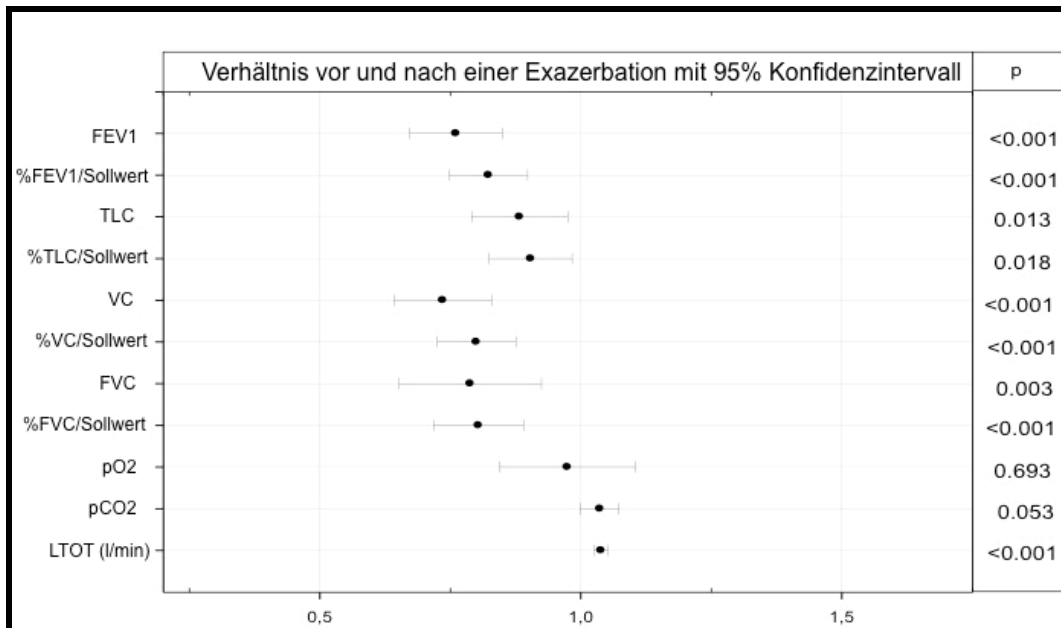


Abb. 8. Vergleich Lungenfunktionsparameter vor und nach einer Exazerbation
(p: Signifikanzniveau)

FEV1: forcierte Einsekundenausatemkapazität, TLC: totale Lungenkapazität, VC: Vitalkapazität, FVC: forcierte Vitalkapazität, pO2: venöser Sauerstoffpartialdruck, pCO2: venöser Kohlenstoffmonoxidpartialdruck, LTOT: long term oxygen therapy – Sauerstofflangzeittherapie)

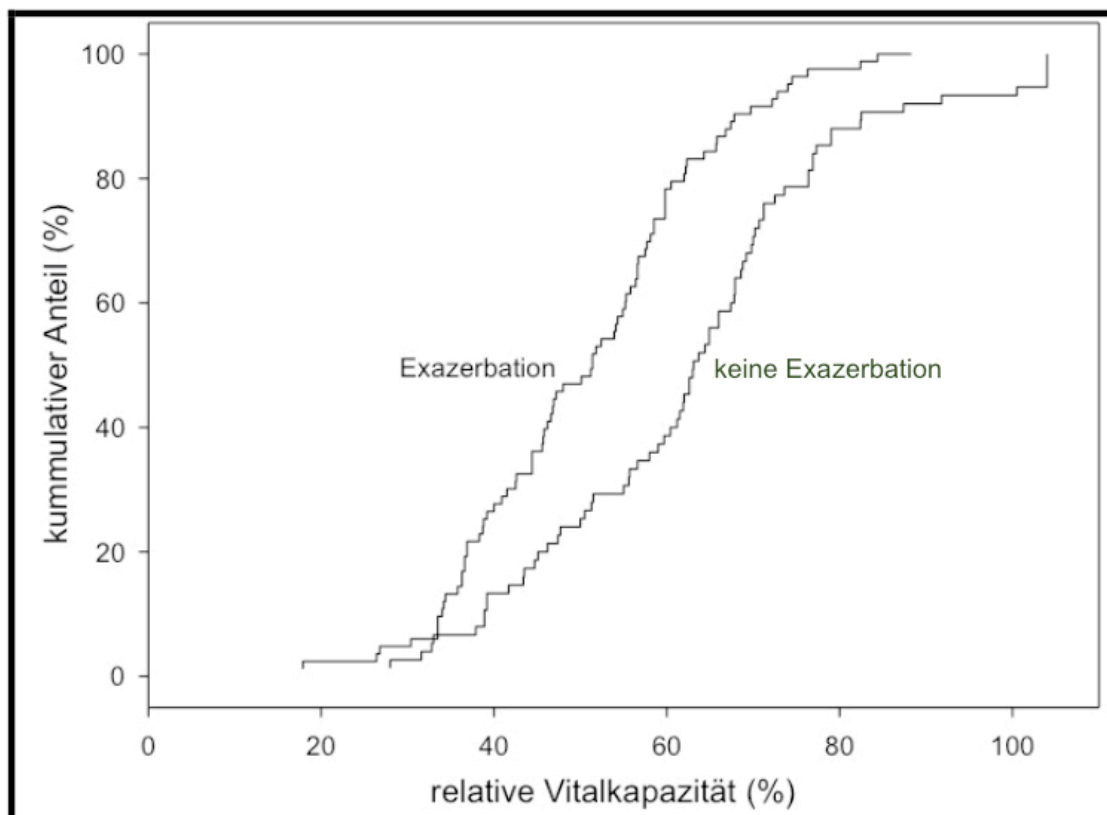


Abb. 9. Darstellung der kumulativen relativen Vitalkapazität von Patienten mit und ohne Exazerbation der IPF, 90 Tage vor einer Exazerbation (VC% - auf Alter und Geschlecht normiert)

Die kumulative Vitalkapazität der Patienten mit und ohne Exazerbationen 90 Tage vor einer Exazerbation (Abb. 9.), zeigte im Vergleich eine niedrigere und zwar signifikant erniedrigte Vitalkapazität für die Gruppe der Patienten, die Exazerbationen erlitten im Vergleich zur exazerbationsfreien Patienten. Diese Darstellung verdeutlicht, dass die restriktive Ventilationsstörung per se einen Risikofaktor für das Auftreten einer Exazerbation darstellt.

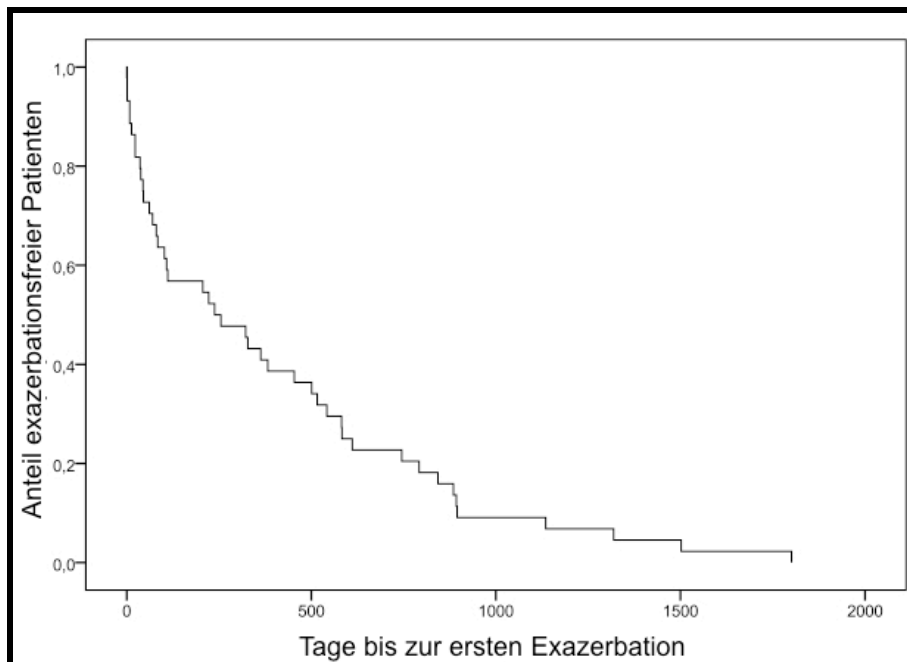


Abb. 10. Kaplan Meyer Kurve: Zeitpunkt der Erstexazerbation nach Diagnose der IPF

Eine Exazerbation kann zu jedem Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs auftreten.

3.3.5. Mögliche medikamentöse Risikofaktoren:

Die medikamentöse Therapie der IPF bestand zum Zeitpunkt der Betreuung des Patientenkollektivs trotz des fehlenden Nachweises eines therapeutischen Effekts häufig in der Monotherapie mit Kortikosteroiden oder ihrer Kombination mit Immunsuppressiva, wie Azathioprin oder Cyclophosphamid^{155,171}. Abgesehen von Pirfenidon besteht für keine medikamentöse Therapie der IPF ein sicherer Nachweis bezüglich ihrer Wirksamkeit³⁹. Die Empfehlungen der großen Fachgesellschaften für die kategorische medikamentöse Therapie sind zurückhaltender geworden und enthalten sogar schwache Empfehlungen gegen die Therapie mit Kortikosteroiden, Azathioprin und N-Acetylcystein^{17,148}. Für den Einsatz von Azathioprin konnten wir für Patienten mit Exazerbationen eine nicht signifikant erniedrigte Hazard Ratio von 0,72 im Vergleich zu Patienten ohne Exazerbationen ermitteln. Das 95% Konfidenzintervall

lag zwischen 0,38 und 1,37 mit $p=0,316$. Der Gebrauch von Azathioprin hat sich demnach nicht als signifikanter Risikofaktor gezeigt. Das relative Risiko der Patienten mit Exazerbationen bezüglich der Behandlung mit Kortikosteroiden war ebenfalls nicht signifikant erhöht. Die Hazard Ratio betrug 1,48 im 95% Konfidenzintervall zwischen 0,56 und 3,92 ($p=0,433$). Es konnte also keine signifikante Risikosteigerung durch die Therapie mit Kortikosteroiden ausgemacht werden. Was sich jedoch bemerkenswerter Weise als signifikanter Risikofaktor gezeigt hat ist der Einsatz von Cyclophosphamid. So war die Hazard Ratio mit 2,49 im 95% Konfidenzintervall zwischen 1,1 und 5,67 signifikant erhöht ($p=0,029$). Die ehemals übliche Therapie aus der Kombination von Cyclophosphamid und Kortikosteroiden ist auf der Basis vergleichbarer Ergebnisse durch die aktuelle Empfehlung der Konsensuskonferenz aus ATS und ERS wie auch durch die deutschsprachige S2K Leitlinie nicht mehr empfohlen^{17,148,187}. Unsere Ergebnisse bestätigten diese Empfehlung. Es bleibt die Möglichkeit, dass die Notwendigkeit dieser Therapie in einem fortgeschrittenen Stadium der IPF einen statistischen Verzerrungseffekt bewirkt.

3.4. Der mittel – und langfristige Krankheitsverlauf der exazerbierten IPF:

3.4.1. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten nach dem Eintreten der ersten Exazerbation:

Der klinische Verlauf der idiopathischen pulmonalen Fibrose wurde ursprünglich als kontinuierliche und gleichförmige Verschlechterung des Zustandes der Patienten angenommen. Wie sich jedoch in den vergangenen Jahren gezeigt hat, ist zwischen vergleichsweise langsam fortschreitenden Verläufen auf der einen Seite und schnell fortschreitenden Verläufen auf der anderen Seite zu unterscheiden. In diesem Zusammenhang wurden durch mehrere Autoren mit der „*Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis*“ Exazerbationen der Erkrankung, welche strenge Kriterien darunter die ungeklärte Ätiologie solcher Exazerbationen erfüllen mussten, beschrieben^{38,101,188}. Ein Teil der zentralen Hypothese dieser Studie war es, dass notwendige stationäre Behandlungen, bei respiratorischer Verschlechterung im Allgemeinen, ob ätiologisch geklärt oder nicht, eine erhöhte Mortalität der Erkrankung anzeigen. Die mittlere Überlebensrate der Patienten nach einer ersten solchen Exazerbation ist ein Wert, der der postulierten Akzeleration der Erkrankung Ausdruck verleiht. Die mittlere Überlebensrate nach einer ersten Exazerbation betrug für die beobachtete Patientengruppe 283 +/- 133,1 Tage (Abb. 10.).

3.4.2. Der langfristige Abfall der Vitalkapazität im Rahmen der primären und sekundären Exazerbation:

Die Exazerbation der IPF zeigt einen akzelerierten Progress der Erkrankung mit gesteigerter Mortalität an. In der Literatur ist der Abfall der Vitalkapazität als aussagekräftiger prognostischer Parameter für den Verlauf der IPF beschrieben⁵¹.

Es wurden die Lungenfunktionsuntersuchungen vor und sechs Wochen nach stationärer Behandlung mit einander verglichen. Für 78 der 104 Exazerbationen lagen diese Daten vor. In diesem Vergleich zeigte sich ein durchschnittlicher Abfall der Werte für die Vitalkapazität von 94,9 +/- 2,4ml (6,5+/-1,6%) ($p < 0,0001$; signifikant im ungepaarten t-Test).

4. Diskussion:

Akute Exazerbationen, ob primärer, krankheitseigener oder sekundärer Genese zeigen einen akzelerierten Verlauf der idiopathischen pulmonalen Fibrose an. Der Fokus dieser Arbeit sollte im Speziellen auf solchen infektiöser Ursache liegen.

4.1. Die Methodik dieser Arbeit:

Das beschriebene Patientenkollektiv entsprach bezüglich des durchschnittlichen Alters anderen Patientengruppen aus Publikationen zur Exazerbation der IPF. Die Häufigkeit von Begleiterkrankungen schien tendenziell untypisch. Die Rate gastroösophagealen Refluxes wurde beispielsweise von Raghu mit 87% beschrieben¹⁴⁹, wohingegen unter den Patienten mit Exazerbationen in unserer Studie nur 15,2% und unter den Patienten ohne Exazerbationen nur 16,7% betroffen waren. Zu einem Teil sollte dieser Effekt dadurch erklärt sein, dass in der angeführten Arbeit alle Patienten prospektiv einer pH-Metrie unterzogen wurden und ein großer Teil klinisch inapparenter Fälle damit erfasst wurde. Dementsprechend lag die Rate symptomatischen Refluxes in Raghus Kollektiv bei 47%. Die Rate von Diabetes mellitus erkrankten IPF-Patienten wurde von Gribbin in einer retrospektiven Auswertung eines Gesundheitsregisters mit knapp 10% (89/920) angegeben⁵⁹. In der von uns untersuchten Gruppe von Patienten mit Exazerbationen lag die Rate bei 15,2% und sogar bei 22,2% unter den exazerbationsfreien Patienten. In Gribbins Publikation lag die Rate symptomatischen gastroösophagealen Refluxes auch nur bei 12% (108/920)⁵⁹. In einer Publikation Hubbards, in der das selbe Kollektiv untersucht wurde, ergab sich eine Rate von diagnostiziertem Vorhofflimmern von 6%⁷³. In unserem Kollektiv lag der Anteil an diagnostiziertem Vorhofflimmern bei nur 4%. Der Anteil an Nichtrauchern lag bei

Hubbard bei 39% und an ehemaligen oder aktiven Rauchern bei 47% (14% ohne Angabe). Im Vergleich zeigte sich in unserer Studie ein Anteil von 57% ehemaliger und aktiver Raucher und 43% Nichtraucher. Es bleibt aber zu betonen, dass die Ergebnisse zu Begleiterkrankungen bei IPF Patienten generell ein breites Spektrum bedienen. Die grundsätzliche methodische Beschränkung dieser Arbeit ergibt sich in erster Linie durch ihren retrospektiven Charakter. Dementsprechend beruht die Datenqualität auf der Dokumentationsqualität der Patientenakten. Die Diagnose einer respiratorischen Infektion wurde klinisch gestellt, was typisch für die Diagnose respiratorischer Infektionen im allgemeinen ist¹¹⁷. Es konnten dennoch für einen verhältnismäßig großen Anteil der Fälle Pathogennachweise geführt werden. Der Verlauf der erfassten Lungenfunktionsparameter ist trotz der retrospektiven Erfassung mit rund 2000 Datensätzen umfangreich. Auch laborchemische Parameter lagen für 83 der 104 Exazerbationen vor. Für jeden eingeschlossenen Patienten lag die interdisziplinär gestellte Diagnose, wie es durch die führenden Fachgesellschaften gefordert wurde, vor^{17,148,188}. Dass die Patienten aus dem Einzugsbereich der Ambulanz für fibrosierende Lungenerkrankungen der Uniklinik Gießen erfasst wurden, führt zwangsläufig zu einem hoch selektierten Kollektiv („selection bias“). Vor dem Hintergrund der Empfehlung IPF Patienten in pneumologischen Zentren zu behandeln, relativieren sich jedoch Bedenken bezüglich der Anwendbarkeit auf das Gros der IPF Patienten. Dass die hier angewandte Definition der Exazerbation der IPF allgemein gehalten wurde und nicht den engen Kriterien der primären Exazerbation der AE-IPF entspricht, kann kontrovers gesehen werden. Dennoch denke ich, dass die Ergebnisse, im Speziellen die hier dokumentierte, weitreichende Rolle respiratorischer Infektionen bei der akuten Krankheitsverschlechterung eine solche Vorgehensweise rechtfertigen. Was ebenso dafür spricht ist der klinische Alltag. Denn ein pulmonal vorerkrankter Patient, wird bei einer Exazerbation und laborchemischem Entzündungsnachweis auch ohne den Nachweis eines Pathogens oder eines Infiltrates einem antimikrobiellen Therapieregime zugeführt werden. Angesichts der mutmaßlichen Infektionen im Rahmen der AE-IPF ist dieser Kritikpunkt auch in der Literatur mehrfach zu finden^{38,76,193}.

4.2. Der Einfluss der primären und sekundären Exazerbation der IPF auf Krankheitsverlauf und Überleben:

Die "*idiopathische pulmonale Fibrose*" ist entgegen früherer Annahmen nicht durch einen durch das gesamte Patientengut hinweg uniformen, gleichförmig – progredienten Krankheitsverlauf gekennzeichnet. Vielmehr sind Patienten mit relativ stabilem Verlauf

von solchen abzugrenzen, welche Exazerbationen der Erkrankung und somit einen stärkeren Progress der Erkrankung und eine vermehrte Mortalität erleiden. Dieser Zusammenhang findet in der Literatur als primäre Exazerbation der Erkrankung, als "*acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis – AE-IPF*" Beachtung. Wir haben postuliert, dass ein höherer Anteil sekundärer, vornehmlich infektiöser, Exazerbationen eine ebenso wichtige Rolle für den Verlauf der Erkrankung spielt. Für das beobachtete Patientenkollektiv konnte diese Annahme bestätigt werden. Es wurde dabei nicht zwischen Exazerbationen bekannter und nicht bekannter Ursache unterschieden. Ein Großteil der Exazerbationen wurde als klinische Infektion gewertet (n=77, 74%). Im Rahmen der diagnostischen Kriterien der primären Exazerbation der Erkrankung, der AE-IPF im engeren Sinne, konnten für unser Patientengut nur 7 Fälle (6,7%) erfasst werden. Zum Vergleich (siehe Tab. 13) konnten Fernandez Perez et al. in einer Publikation über die Analyse der Bevölkerung von Olmsted County, die 47 IPF – Patienten einschloss, von denen 37 Patienten (79%) Exazerbationen erlitten, 53 Hospitalisationen im Sinne einer akuten respiratorischen Verschlechterung aufzeigen. Der Anteil an krankheitseigenen Exazerbation, der „*AE – IPF*“ wurde in dieser Arbeit mit 49% angegeben⁴⁷. King et al. zeigten bei 271 Patienten des Placeboarms der Interferon – γ Studie 15 Patienten (6%), die die Kriterien einer (primären) akuten Exazerbation erfüllten auf⁹¹. Von diesen Patienten erlitten jedoch auch 24 (9%) akute respiratorische Zustandsverschlechterungen („*acute respiratory decompensation*“) aus anderen Gründen. Martinez gab bei der Analyse der Daten von 168 Patienten aus diesem Kollektiv mit einer mäßig fortgeschrittenen IPF („*mild to moderate*“) bei 57 Hospitalisation von 38 Patienten aus Gründen respiratorischer Zustandsverschlechterung immerhin eine Rate von 33% vermuteter Infektionen an¹²⁰. Und in einer Studie, in der Saydain und Mitarbeiter die Daten von 38 IPF Patienten, die im Rahmen einer respiratorischen Insuffizienz intensivmedizinische Behandlung benötigen, untersuchten, erlitten 15 Patienten (47%) eine AE – IPF und 10 Patienten (31%) eine Pneumonie¹⁶¹.

<u>Autor/Jahr</u>	<u>AE-IPF (%)</u>	<u>Infektion (%)</u>	<u>Sekund. Exazerbation (%)</u>
Fernandez	49		
Perez/2010			
King/2009	6		9
Martinez/2005		33	
Saydain/2002*	47	31	53
eigene Daten	7	74	93

Tab. 13 Vergleichende Verteilung der Ursache akuter Exazerbationen der IPF:
intensivmedizinisch behandelte Patienten - *

Die durchschnittliche mediane Überlebenszeit nach der ersten Exazerbation wurde in unserem Kollektiv mit 283 +/- 133,1 Tagen bestimmt. Das Auftreten einer ersten Exazerbation war weitgehend unabhängig von der vorbestehenden Erkrankungsdauer. Das Ausmaß der vorbestehenden restriktiven Ventilationsstörung wurde als Risikofaktor einer Exazerbation ausgemacht und es kam zu einem durchschnittlichen dauerhaften Abfall der Vitalkapazität um 94,9 +/- 2,4ml (6,5+/-1,6%) ($p<0,0001$). Auch in der Literatur wurde die vorbestehende Verminderung der FVC als Risikofaktor für das Auftreten akuter Zustandsverschlechterungen beschrieben^{100,120}. Diese Ergebnisse zeigen den maßgeblichen Einfluss der primären und der sekundären Exazerbation auf Krankheitsverlauf und Überleben und lassen Kritik an der bis dato weitgehend isolierten Diskussion um die primäre Exazerbation der Erkrankung aufkommen. Dieser Auffassung entsprechend kam eine Arbeitsgruppe um E. R. Fernandez Perez in einer Anfang 2010 veröffentlichten retrospektiven Studie zwischen 1997 und 2005 zu einer vergleichbaren Prävalenz von primärer und sekundärer Exazerbation der IPF von 63/100 000 bei weit gefassten diagnostischen Kriterien⁴⁷. Jedoch wurde, wie oben bereits beschrieben, auch hier die Rate der primären Exazerbationen mit 49% angegeben. Wir halten die Infektexazerbation für ein unterschätztes Phänomen des Krankheitsverlaufs der IPF, was auf Hindernissen bei der Diagnostik und dem Vorgehen im klinischen Alltag beruhen kann. Dass okkulte Infektionen einem Teil der Fälle der AE – IPF zugrunde liegen, wurde in der Vergangenheit bereits vermutet⁷⁶.

4.3. Risikofaktoren der Exazerbation und erhöhten Mortalität:

Die Exazerbation der IPF geht einher mit einer erhöhten Mortalität³⁸. Im Rahmen dieser Arbeit konnten mehrere Risikofaktoren der erhöhten Mortalität und für das Auftreten einer Exazerbation ausgemacht werden. So trat die Exazerbation vermehrt bei einer stärker ausgeprägten restriktiven Ventilationsstörung, also erniedrigter VC und FVC

auf. Auf der anderen Seite konnte kein Zusammenhang zwischen den erfassten Begleiterkrankungen (Gastroösophagealer Reflux, koronare Herkrankheit, Herzrhythmusstörungen, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus) und dem Auftreten der Exazerbation ermittelt werden. Auch der Rauchstatus, das Alter und Geschlecht des Patienten zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten einer Exazerbation. Insgesamt liegt der Schluss nahe, dass die Exazerbation Ausdruck eines akzelerierten Krankheitsverlaufs, bzw. Ausdruck der Erkrankung selbst ist. Martinez beschrieb bereits einen ähnlichen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der restriktiven Ventilationsstörung und der Notwendigkeit stationärer Behandlungen¹²⁰. Die Restriktion, im Besonderen die Abnahme der FVC, wurde in der Literatur ebenso vielfach als Marker einer erhöhten Mortalität und auch als Risikofaktor für das Auftreten von Exazerbationen bestätigt^{23,51,100,120}. So zeigten du Bois und Mitarbeiter an dem randomisierten 1156 Patienten starken Kollektiv der Interferon – γ 1b Studien, dass ein durchschnittlicher Abfall der FVC um 10 % einer doppelt so hohen Ein – Jahres – Mortalität entspricht²³. Auch die Rolle von Nebenerkrankungen wird in der Literatur diskutiert. IPF Patienten zeigen eine vermehrte Prävalenz von manifestem und klinisch inapparentem gastroösophagealen Reflux wie auch von Diabetes mellitus^{59,149}. Für die medikamentöse Therapie des Refluxes zeigten Lee et al. sogar einen positiven Einfluss auf Überleben und das CT – morphologische Ausmaß der Fibrose¹⁰⁹, was suggeriert, dass das Paradigma der stillen Aspiration für den Krankheitsverlauf von Bedeutung sein könnte. Es wurde die Assoziation der IPF mit der koronaren Herzkrankheit und anderen Gefäßerkrankungen beschrieben. Der Einfluss auf das Überleben ist jedoch weitgehend unklar⁷³. Und in einer 2011 erschienen, japanischen Arbeit von Ando und Mitarbeitern, in der der Verlauf der IPF und anderer idiopathischer Parenchymerkrankungen in Abhängigkeit vom Wert des „*Charlson Comorbidity Index - CCI*“ untersucht wurde, wurde ein Einfluss der Komorbidität auf das Überleben von Patienten lediglich mit intersitiellen Lungenerkrankungen exklusive der IPF gezeigt. In Analogie zu der hier vorliegenden Arbeit, zeigten IPF Patienten keinen signifikanten Unterschied bezüglich ihrer Mortalität nach Komorbidität⁹. Die bisherigen Studien zu diesem Thema haben also unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Einflusses auf den Verlauf der Erkrankung erbracht. Dieser Punkt bedarf daher weiterer Untersuchung. In unserer Studie war die Zeitspanne für das Auftreten der ersten Exazerbation nach der Diagnose der IPF sehr groß. Was zum einen verdeutlicht, dass eine Exazerbation zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung auftreten kann und auch, dass die Vitalkapazität keinen charakteristischen Grenzwert bietet, der mit dem Auftreten einer Exazerbation korreliert. Auch in anderen Studien wurde eine große Variabilität bezüglich des Zeitpunkts einer Exazerbation

beschrieben⁸⁸. Wie stark der Einfluss einer Exazerbation auf den Verlauf der Erkrankung ist, macht die niedrige mediane Überlebensrate von 283 Tagen deutlich. Als Risikofaktoren für einen letalen Verlauf einer Exazerbation zeigten sich in diesem Zusammenhang zudem die Elevation des CRP vor allem zum siebten Tag der stationären Behandlung, sowie die Notwendigkeit des Wechsels antibiotischer Regime im Verlauf der stationären Behandlung. Ein weiterer signifikanter und durchaus interessanter Risikofaktor für das Auftreten einer Exazerbation in unserem Patientenkollektiv war die Therapie mit Cyclophosphamid. Cyclophosphamid wurde in der Therapie der IPF, in deren Pathogenese immunologischen Signalwegen eine wichtige Rolle zugestanden wurde, unter der Vorstellung eines positiven Effekts immunsuppressiver Therapie eingesetzt. Glatt und Costabel haben 1988 den Fallbericht einer toxischen Pneumonitis durch Cyclophosphamidgabe veröffentlicht⁵⁸, wobei interstitielle Schäden als seltene Nebenwirkungen ohnehin lange bekannt sind¹¹⁸. Dennoch könnte auch ein Verzerrungseffekt, in dem Sinne, dass Patienten mit einem komplizierten Krankheitsverlauf der Cyclophosphamidtherapie unterzogen werden und solche mit einem weniger komplizierten Verlauf nicht eine Rolle für das vermehrte Auftreten von Exazerbationen unter Cyclophosphamidtherapie spielen.

Die aktuellen Empfehlungen zur medikamentösen Therapie der IPF messen der hohen Morbidität immunsuppressiver Pharmazeutika, bei in der Regel nur unzureichendem Nachweis therapeutischer Wirksamkeit, die größere Bedeutung bei^{17,148}. Die gemeinsame Leitlinie der ATS, ERS, JRS und ALAT enthält dementsprechend die Empfehlung gegen die Monotherapie der IPF mit Kortikosteroiden, Colchizin, Ciclosporin, Interferon – γ 1b, Bosentan, Ethenarcept, N – Acetylcystein oder Antikoagulantien, gegen die Kombinationstherapie aus einem Kortikosteroid und Azathioprin oder Cyclophosphamid und gegen die Trippletherapie aus N – Acetylcystein, einem Kortikosteroid und Azathioprin¹⁴⁸. Dieses internationale Expertengremium sprach ebenfalls eine schwache Empfehlung gegen die antifibrotische Therapie mit Pirfenidon aus. Die deutsche S2K Leitlinie kam auf Grundlage der Vollpublikation der CAPACITY – Studien hingegen zu einer schwachen Empfehlung für die Therapie mit Pirfenidon, verstärkte die schwach negativen Empfehlungen gegen die Trippletherapie (NAC, Azathioprin und Kortikosteroid) auf Grundlage der PANTHER – Studien^{19,147}, wie auch gegen systemische Antikoagulantien zu einer stark negativen Empfehlung¹⁷. Diese aktuellen Empfehlungen bedeuten eine maßgebliche Änderung zu der vorbestehenden Leitlinienempfehlung der Kombinationstherapie aus Kortikosteroiden und einem Immunsuppressivum^{93,184}. Unsere Ergebnisse unterstreichen diese Empfehlung, denn

es bestehen wenig Hinweise für einen therapeutischen Effekt von Cyclophosphamid bei einem breiten Spektrum an Nebenwirkungen^{58,98,118}.

4.4. Die infektexazerbierte IPF:

Die wissenschaftliche Diskussion um die akute Verschlechterung der IPF wurde zumeist über den Begriff der „*Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis*“ geführt. Diese Diagnose entspricht einer primären Exazerbation der Erkrankung unter Ausschluss sekundärer Ursachen der akuten Zustandsverschlechterung^{38,88,101}. Jedoch stellte sich für das untersuchte Patientenkollektiv eine respiratorische Infektion als häufigste Ursache der klinischen Zustandsverschlechterung, der Exazerbation im allgemeinen Sinne heraus. Darüber hinaus ließ sich in einem Drittel der klinisch als Infektion gewerteten Fälle ein ursächliches bakterielles Pathogen nachweisen und die Elevation des CRP am siebten Tag der stationären Behandlung, sowie die Notwendigkeit das antibiotische Regime zu wechseln, korrelierten hoch signifikant mit der Mortalität einer Exazerbation, was die praktische Tragweite im klinischen Alltag verdeutlicht. In der Literatur wurde die Möglichkeit der okkulten respiratorischen Infektion unter der Annahme einer AE – IPF zwar ebenfalls diskutiert⁷⁶. Aufgrund der bis dato engen definitorischen Grenzen auf der einen Seite und bei aus Gründen der Verfahrenstechnik hohen Dunkelziffer auf der anderen Seite fanden sekundäre Exazerbationen jedoch nur in wenigen Studien Beachtung: „*The incidence is unknown and is impeded by difficulties in eliminating infection as a cause,*“ (Robert Hyzy)⁷⁶, „*Second, acute exacerbations of IPF may represent clinically occult but biologically distinct conditions that go undiagnosed (e.g., viral infection, aspiration).*“ (Harold Collard)³⁸. Fernando Martinez und Mitarbeiter machten in einer Analyse der 168 Patienten zählenden Kontrollgruppe einer prospektiven randomisierten Studie über die Therapie der IPF mit Interferon – γ 1b 38 Patienten (23%) aus, die zusammen insgesamt 57 Episoden stationärer Behandlung erlitten. Die häufigste Ursache der klinischen Zustandsverschlechterung bestand für diese Patienten in der vermuteten respiratorischen Infektion (33%)¹²⁰. Vanella betonte speziell die Rolle von viralen Infektionen als Cofaktoren sowohl der Entstehung als auch der Exazerbation der IPF: „*[...] we believe the evidence suggests that viral infections should be considered as potential initiators or exacerbating agents in at least some cases of IPF [...]*.“¹⁹³. Wootton und Kondoh wiesen in einer prospektiven Studie mittels Multiplex – PCR aus Proben bronchoalveolärer Lavage aus einer Gruppe von 43 Patienten, die die diagnostischen Kriterien einer AE – IPF erfüllten, für vier Patienten RNA der folgenden Viren nach: Parainfluenza (n=1), Rhinovirus (n=2) und Coronavirus (n=1), ohne dass

ein derartiger Virusnachweis in der Kontrollgruppe exazerbationsfreier IPF - Patienten gelang²⁰³. Umeda beschrieb 2010 einen Fall der Exazerbation einer IPF nach einer Influenzaimpfung¹⁹². Ein weiterer Punkt, der verdeutlicht, wie problematisch es ist Infektionen als Ursache oder Trigger einer Exazerbation auszuschließen ist, dass für eine Reihe von Viren eine erhöhte Assoziation mit der IPF beschrieben wurde, jedoch sowohl die Möglichkeit der Infektion als Trigger der Erkrankung als auch die Möglichkeit der erhöhten Suszeptibilität von Erkrankten für respiratorische Infektionen besteht. Die umfangreichste Studienlage besteht hier zum einen für Viren der Familie Herpes viridae und zum anderen für das Hepatitis C – Virus^{11,45,122,181,190,194,208}. Abseits der respiratorischen Infektion der IPF im speziellen zeigt auch die Literatur schwerer ambulant erworbener Pneumonien im Allgemeinen, dass der mikrobielle Pathogennachweis im klinischen Alltag nur für annähernd die Hälfte der Fälle zu erreichen ist: „*Unfortunately, a specific etiological agent is determined in only approximately half of CAP cases, even when the best available diagnostic methods are used.*“¹³⁵. Dem Rechnung tragend empfehlen die *American Thoracic Society* und die *Infectious Disease Society of America* auch nicht kategorisch sondern nur für Risikogruppen (Patienten mit obstruktiver Ventilationsströmung, Leberfunktionseinschränkung, Alkoholiker, sowie splenektomierte Patienten) die routinemäßige mikrobiologische Diagnostik von Blut und Sputum im Rahmen der Diagnostik ambulant erworbener Pneumonien¹¹⁷. Der Pathogennachweis beziehungsweise die Pneumoniediagnostik steht im Falle der IPF im Allgemeinen zudem vor meiner Meinung nach noch größeren Hindernissen, wie z. Bsp. dem eingeschränkten Allgemeinzustand der Patienten als Hindernis für invasive Diagnostik, dem hochgradig strukturell veränderten Lungenparenchym als Hindernis im Rahmen der radiologischen Diagnostik, und der häufigen initialen antibiotischen Therapie im ambulanten Sektor wie auch der nicht einheitlichen immunsuppressiven Therapie dieses Patientengutes.

4.4.1. Viren der Familie Herpesviridae in IPF - Patienten:

Bereits 1984 stellte Vergnon die Assoziation der IPF mit erhöhten Serumantikörpertitern für das Epstein Barr Virus fest. Er verglich dabei eine Gruppe von 13 IPF – Patienten mit 12 Patienten mit einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) bekannter Ursache. 10 der 13 Patienten (77%) wiesen erhöhte Serumantikörpertiter für das EBV auf, wohingegen der Titer in keinem der 12 ILD – Patienten erhöht war. In dieser Studie wurden auch die Serumantikörpertiter für das Zytomegalievirus und das Herpes simplexvirus bestimmt. Diesbezüglich zeigten sich

jedoch alle im Normbereich. Vergnon vermutete schon hier entweder einen mit der IPF einhergehenden Defekt der zellulären Immunität oder einen ätiologischen Zusammenhang des Epstein – Barr – Virus mit der Entstehung der IPF¹⁹⁴. 1995 konnte eine Arbeitsgruppe um Jim Egan durch immunhistochemische Anfärbung des „*Virus Capsid Antigens – VCA*“, sowie des gp340/220 in 14 von 20 Fällen (70%) den Nachweis der Virusreplikation des Epstein Barr Virus in Pneumonektomiepräparaten, sowie in Biopsiematerial von IPF – Patienten führen. In signifikant niedrigerem Maße (2 von 21 Pneumonektomiepräparaten (9,5%), $p=0,0001$) gelang dieser Nachweis an einem Kontrollgut von 21 Pneumonektomiepräparaten. 14 dieser Lungen waren bei der Grunderkrankung eines pulmonalen Malignoms reseziert worden. Im Rahmen der immunhistochemischen Färbung konnte ebenso gezeigt werden, dass die Replikation des EBV in den IPF – Lungen nicht, wie es für das Epstein – Barr – Virus üblich ist, in B – Lymphozyten, sondern in alveolaren Typ II Epithelzellen abläuft. Der vermehrte Nachweis der Virusreplikation war hier sowohl für bereits immunsuppressiv anbehandelte, wie auch für nicht behandelte IPF – Patienten signifikant ($p<0,005$, $p=0,001$)⁴⁵. Eine Erkenntnis, die fast schon suggeriert, dass ein pathogenetischer Zusammenhang besteht. Yonemaru untersuchte an fünf Patientengruppen (35 gesunde Kontrollpatienten, 43 IPF – Patienten, 7 Patienten mit einer pulmonalen Kollagenose, 22 Sarkoidose – Patienten und 17 Patienten mit einem Emphysem) die Antikörpertiter gegen Proteine des Zytomegalievirus (CMV – IgG und Komplementfixation), des Epstein – Barr – Virus (VCA – IgG), des Herpes Simplex Virus (HSV – IgG), sowie die Adenovirus Komplement Fixation (CF) und die Parainfluenza Virus 3 Hämagglutinininhibition (HI). Die Serum Level des Zytomegalievirus IgG, wie auch der CMV – Komplement Fixation waren für die IPF und die pulmonale Kollagenose im Vergleich zu gesunden Kontrollpatienten, sowie zu Sarkoidose – und Emphysempatienten signifikant erhöht. Wohingegen die IgM – Spiegel in keinem der Kollektive nachgewiesen werden konnten. Die EBV VCA – IgG Titer waren jeweils für die Gruppe der IPF –, der Kollagenose –, der Sarkoidose – und der Emphysempatienten gegen die Kontrollgruppe erhöht. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen ergab der Vergleich der Adenovirus Komplementfixation, sowie der Parainfluenza Virus 3 Hämagglutinininhibition keinen signifikanten Unterschied. Die erhöhten Serumtitern der CMV – IgG und der CMV Komplementfixation im Rahmen der IPF und der pulmonalen Kollagenose ohne den erhöhten IgM – Titer werteten die Autoren als „*prominentere*“ Form einer latenten CMV – Infektion. Die Ergebnisse gäben Hinweise auf eine ätiologische Rolle der latenten CMV –, der EBV –, wie auch der HSV – Infektion für die Entwicklung einer pulmonalen Fibrose²⁰⁸. Stewart untersuchte Lungengewebe von 27 IPF – und 28 Kontrollpatienten mittels

immunhistochemischer Färbung und PCR auf das Vorhandensein des Epstein Barr Virus. In der Immunhistochemie färbte er – wie auch Egan – das „*Viral capsid antigen* – VCA“ und das gp340/220 des Epstein – Barr – Virus an. Die PCR wurde mit für das EBV spezifischen Oligonukleotidprimern durchgeführt. In 12 der 27 IPF – Patienten (44%) und drei der 28 Kontrollpatienten (10%) gelang der immunhistochemische Nachweis eines der beiden Proteine ($p=0,005$). Der Nachweis sowohl des VCA, wie auch des gp340/220, gelang für elf der IPF- (41%) und für keinen der Kontrollpatienten ($p<0,001$). Der EBV DNA - Nachweis gelang in 13 der 27 IPF – Patienten (48%), sowie in vier der 28 Kontrollpatienten (14%) ($p=0,007$)¹⁷⁴. Yi – Wei Tang et al. untersuchten 33 IPF – Patienten (25 sporadische und 8 familiäre Fälle) per PCR auf DNA der Familie Herpesviridae. Als Kontrollgruppe dienten 25 anderweitig chronisch kranke Patienten. Für 32 der 33 (97%) IPF – Patienten gelang der Nachweis der DNA von mindestens einem der folgenden Viren: Epstein – Barr – Virus (EBV), Zytomegalie – Virus (CMV), humanes Herpes Virus 7 und – 8 (HHV – 8 / – 7). Der Nachweis gelang nur in 9 von 25 (36%) Fällen für die Patienten der Kontrollgruppe. Dabei konnten das CMV, das EBV, sowie das HHV – 8 signifikant häufiger in der Gruppe der IPF – Patienten nachgewiesen werden ($p<0,05$, $p<0,001$, $p<0,01$)¹⁸¹. Nun ist die Studienlage jedoch nicht uniform. Studien, die die IPF mit einem pulmonal gesunden Patientengut verglichen, konnten sowohl bezüglich Antikörpertitern, Virus – DNA, wie auch im Falle des Epstein Barr Virus immunhistochemisch stets eine hoch signifikant erhöhte Assoziation der IPF mit dem entsprechenden Virus zeigen. Auch Vergnon konnte im Vergleich von Patienten mit einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) mit IPF – Patienten signifikant erhöhte Antikörpertiter gegen das VCA und das gp340/220 des Epstein Barr Virus zeigen. Jedoch zeigte das Ergebnis der Arbeit von Yonemaru im Vergleich von IPF–, Kollagenose–, Sarkoidose–, Emphysem– und gesunden Kontrollpatienten dass bezüglich des Titers an CMV – IgG sowohl für Patienten mit einer IPF, wie auch mit einer pulmonalen Kollagenose signifikante Unterschiede zu Sarkoidose– und Emphysempatienten, wie auch gesunden Kontrollpatienten bestehen und dass die Titer gegen Antigene des EBV für alle untersuchten Erkrankungen gegen die gesunden Kontrollpatienten erhöht sind. Eine erhöhte Assoziation der IPF mit Zeichen einer latenten Infektion mit Viren der Herpesviridae Familie wurde jedoch regelhaft in diesen Studien beschrieben. Was zudem ein wegweisendes und die pathogenetische Bedeutung viraler Infektionen für die IPF unterstreichendes Ergebnis ist, ist der immunhistochemische Nachweis der Replikation der Epstein – Barr – Virus Antigene in alveolaren Typ II Epithelzellen, deren zentrale Bedeutung in der Fibrogenese der IPF bekannt ist^{45,81}.

4.4.2. Das Hepatitis C – Virus in IPF – Patienten:

Ueda wies an einer 66 Patienten zählenden Gruppe von IPF Patienten per ELISA bei 19 Patienten (28,8%) Hepatitis C Virusantikörper nach. Im Vergleich gelang der Nachweis in der 9464 Patienten zählenden Vergleichsgruppe gleichen Alters nur in 346 Fällen (3,66%). Nach rekombinantem Immunoblotting (RIBA) und unter Einbeziehung klinischer Daten wurde bei acht Patienten von einer aktiven Hepatitis C Infektion ausgegangen, wobei jedoch nur zwei dieser Patienten eine Leberdysfunktion aufwiesen. Alle acht Patienten wurden auch erst im Rahmen der Studie diagnostiziert. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass das Hepatitis C Virus für die IPF von pathogenetischer Bedeutsamkeit ist, oder dass im Rahmen der immunhistochemischen Diagnostik falsch positive Ergebnisse durch Kreuzreaktionen auftreten: „*These results lead us to speculate that HCV Infection may play an important role in the pathogenesis of IPF, or that the sera of patients with IPF may contain some antibody against an unknown epitope and cross-react with the anti-HCV assay.*“¹⁹⁰. In einer 1996 erschienen Studie verglich Meliconi eine Gruppe aus 60 IPF Patienten mit 4614 Blutspendern und einer Gruppe von 130 Patienten mit einer nicht interstitiellen Lungenerkrankung. Serologisch zeigten acht der IPF – Patienten (13,3%) Zeichen einer stattgehabten oder aktiven Hepatitis C Infektion. In signifikant niedrigerem Ausmaß (14 Patienten, 0,3%, $p < 0,0001$) gelang der Nachweis in der Gruppe der Blutspender und in acht Fällen (6,1%) in der Gruppe der Patienten mit einer nicht – interstitiellen Lungenerkrankung. Es muss jedoch herausgestellt werden, dass die Prävalenz in der Gruppe der IPF Patienten gegen die respiratorisch erkrankte Kontrollgruppe nicht signifikant erhöht war. Wohl aber war der Unterschied dieser Gruppe gegen die Kontrollgruppe ebenfalls hoch signifikant ($p < 0,0001$)¹²². Andererseits untersuchten Yasuji Arase et al. retrospektiv an 6150 Hepatitis C Patienten und einer Kontrollgruppe von 2050 Hepatitis B Patienten die Inzidenz der IPF bei vorbestehender Hepatitis – C – Virus – Infektion. Über einen Beobachtungszeitraum von $8 \pm 5,9$ Jahren entwickelten 15 (0,24%) der Patienten eine IPF. Aus der Hepatitis – B – Virus Kontrollgruppe erkrankte in einem vergleichbaren Beobachtungszeitraum ($6,3 \pm 5,5$ Jahre) kein Patient an einer IPF. Die kumulative Rate für das Auftreten einer IPF auf dem Boden einer Hepatitis – C – Virus – Infektion über 10 Jahre lag hier bei 0,3%, über 20 Jahre bei 0,9%, was signifikant über dem Ergebnis der Kontrollgruppe lag ($p = 0,021$). Dabei war der Unterschied für Patienten älter gleich 55 Jahre oder Patienten mit einem Rauchstatus von mehr als 20 packyears oder Patienten mit einer Leberzirrhose hochsignifikant ($p < 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,042$)¹¹. Jedoch existieren auch Studien, deren Ergebnisse nicht auf eine erhöhte Prävalenz einer Hepatitis C – Virus – Infektion für IPF – Patienten beziehungsweise auch nicht

auf einen kausalen Zusammenhang der Erkrankungen schließen lassen. So erbrachte beispielsweise Irving 1993 mittels ELISA und RIBA in nur einem von 62 IPF – Patienten einen serologischen Hepatitis – C – Nachweis⁷⁷. Rasoul Aliannejad führte in einer Übersicht bezüglich der möglichen pathogenetischen Zusammenhänge der IPF mit dem Hepatitis – C – Virus neben den bereits erwähnten Arbeiten auch an, dass die Therapie mit Interferon im Rahmen der Hepatitis – C – Virus – Infektion bekanntermaßen zu einer interstitiellen Pneumonie führen kann¹³⁷ und dass in der bronchoalveolären Lavage (BAL) nach Interferongabe Lymphozytose und Neutrophilie beschrieben sind, was für die IPF nicht der Fall ist^{6,205}. Dementsprechend muss man festhalten, dass eine Diskrepanz bezüglich der erhöhten Hepatitis C – Virus Prävalenz bei IPF – Patienten in der Literatur besteht. Diese könnte bei der im Vergleich zu Großbritannien und Italien höheren Hepatitis – C – Virus Prävalenz in Japan jedoch auch schlichtweg Ausdruck geographischer Unterschiede sein¹⁶⁶. Ebenso wäre eine gesteigerte Suszeptibilität von IPF – Patienten für eine Hepatitis – C – Virus – Infektion denkbar, denn einige Autoren betrachten die IPF als Erkrankung mit starker immunsuppressiver Komponente und auch der Gedanke an profibrotische Nebenwirkungen der Interferontherapie sollte mit ins Kalkül gezogen werden. Nichts desto trotz ist die Annahme, dass okkulte Infektionen im Rahmen einer Exazerbation der IPF vornehmlich viralen Ursprungs sind, nicht mit unseren Ergebnissen zu vereinbaren. Die Mehrzahl der Exazerbationen (n=77, 74%) wurde als klinische Infektion gewertet. In diesen 77 Fällen kam es in 23 Fällen (30%) zum Nachweis hoch wahrscheinlich ursächlicher bakterieller Pathogene (n=25). Zudem wiesen die Elevation des CRP im Verlauf des stationären Aufenthaltes, sowie die Notwendigkeit der Umstellung der antibiotischen Therapie eine hohe prognostische Bedeutung für die Mortalität der Exazerbation auf. Diese Daten deuten vielmehr auf einen hohen Anteil bakterieller Superinfektionen als Auslöser der Exazerbation der Erkrankung.

4.4.3. Bakterielle Infektionen:

Diese Studie suggeriert einen höher als angenommenen Teil an respiratorischen Infektionen im Allgemeinen und solcher bakterieller Genese im Speziellen für akute Exazerbationen der IPF. Denn 77 der 104 Exazerbationen (74%) wurden klinisch als respiratorische Infektion gewertet. Der Nachweis bakterieller Pathogene gelang in 23 Fällen (30%). Eine laborchemische Entzündungskonstellation erwies sich als Risikofaktor vermehrter Letalität und die Notwendigkeit des Wechsels antibiotischer Regime konnte als ein Indikator einer schlechten Prognose erfasst werden. Die Datenlage zu bakteriellen Infektionen des Respirationstraktes im Rahmen der IPF ist

jedoch rar. Zwar ist bekannt, dass der Anteil atypischer pulmonaler Tuberkulosen unter IPF- Patienten häufiger³² ist, ebenso die Häufigkeit opportunistischer Infektionen wie der Pneumocystispneumonie¹⁹⁵, jedoch bestehen kaum Nachweise akuter respiratorischer Infektionen. Fibla und Mitarbeiter untersuchten 2012 im Rahmen einer ökonomischen Erwägung die routinemäßige mikrobiologische Aufarbeitung von Lungenbiopsaten von Patienten mit einer interstitiellen Lungenerkrankung. Von 296 untersuchten Patienten waren 122 (41%) an einer IPF erkrankt. In der gesamten Gruppe gelang für nur 4 Patienten (1,4%) ein Keimnachweis, der im Einklang mit der klinischen Symptomatik als Infektion gewertet wurde⁴⁹. Die Proben wurden hier jedoch zur Diagnostik der IPF, beziehungsweise im Rahmen der Vorbereitung einer Transplantation und nicht in einer Episode klinischer Verschlechterung gewonnen. Also kann dieses Ergebnis einen groben Eindruck über die Rate von respiratorischen Infektionen zum Zeitpunkt der Diagnose und in einer stabilen Phase der Erkrankung geben. Tomioka et al. untersuchten prospektiv anhand von mikrobiologischen Sputum- und Blutkulturbefunden, sowie anhand von serologischen Antikörperbestimmungen die Rolle akuter und reaktiver Infektionen mit Chlamydia pneumoniae an einem 27 Patienten zählenden Kollektiv über einen Zeitraum von fünf Jahren. Nur zwei dieser Patienten boten einen eindeutigen Anstieg der Antikörpertiter von Chlamydien Ig G und Ig A¹⁸⁶. Von den 23 Fällen, in denen in unserer Arbeit ein Pathogennachweis gelang, wurden in keinem Fall Chlamydien nachgewiesen. Zusammenfassend kann die Rolle von Chlamydieninfektion meiner Meinung nach als gering eingeschätzt werden. Panos und Mitarbeiter beschrieben 1990 im Rahmen einer Metaanalyse aus sechs Studien (Gesamtzahl an IPF-Patienten: 543) den Verlauf der IPF, im Speziellen Mortalität und Morbidität betreffend. Sie stellten dabei heraus, dass von den 326 verstorbenen Patienten knapp 3% an einer respiratorischen Infektion vornehmlich bakterieller Ursache verstorben sind. Dabei würden Mycobakterien und opportunistische Erreger nur einen geringen Teil der Fälle ausmachen: „*common bacterial organisms are the most frequent causes of pulmonary infection. We have rarely identified opportunistic infections in patients with IPF.*“¹⁴⁰. Was zusammenfassend heißt, dass von einer erhöhten Rate an respiratorischen Infektionen ausgegangen wird, aber die Datenlage dünn ist. Der Nachweis bakterieller Erreger, oder indirekter Zeichen einer bakteriellen Pneumonie wie eines Infiltrates, einer Begleitpleuritis oder Atelektase ist jedoch nur sehr eingeschränkt möglich. Denn der radiomorphologische und computertomographische Befund einer IPF ist oft hochgradig verändert¹¹⁴, wie auch von chronisch inflammatorischen Prozessen begleitet. Ein bronchoskopischer Keimnachweis wird zudem bei den ja häufig respiratorisch stark eingeschränkten Patienten nicht angestrebt und die mikrobiologische Untersuchung

des Sputums kann bei der mannigfaltigen opportunistischen Begleitflora des Nasopharynx und des oberen Respirationstraktes irreführende Ergebnisse hervorbringen¹¹⁷. Auch die frühzeitige kalkulierte antibiotische Therapie erschwert den Keimnachweis. Zwar stützt sich diese Interpretation zum Teil auf indirekte und klinische Zeichen bakterieller Infektionen, sowie auf die erschwerten diagnostischen Bedingungen, jedoch ist dieser Sachverhalt für die COPD ausgiebig beschrieben worden²⁵. Unsere Daten stellen die Problematik akuter respiratorischer Infektionen mit einem atypischen aber an und für sich nicht opportunistischen Keimspektrum dar.

4.5. Die Rolle nicht infektiöser sekundärer Ursachen der Exazerbation der IPF:

Eine Reihe nicht infektiöser Ursachen wurde für die Exazerbationen der IPF in Betracht gezogen. Dazu zählten toxische und medikamentöse Einflüsse, invasive Beatmung, kardiale Dekompensation, Embolien, Bronchoskopien, bronchoalveoläre Lavage, gastroösophagealer Reflux und andere. Es wurde wiederholt die Exazerbation der IPF nach Bronchoskopien und bronchoalveolärer Lavage beschrieben^{69,88,176}. Als Kriterium für die Diagnose der IPF spielen diese mittlerweile nur eine untergeordnete Rolle¹²³. Im Rahmen der Exazerbation kann unter Beachtung der hohen Rate respiratorischer Infektionen und der Notwendigkeit zielgerichteter antibiotischer Therapie wegen, wie es als Ergebnis dieser Arbeit hervorsteht, der forcierte Keimnachweis via Lavage diskutiert werden. Auch thoraxchirurgische Eingriffe, wie Biopsien und Lobektomien wurden als Auslöser der akuten Exazerbation beschrieben^{82,102,159,177}. Jedoch kann die Entscheidung zu thoraxchirurgischen Eingriffen bei Malignomverdacht und im Rahmen der Erstdiagnose nur selten solchen Überlegungen untergeordnet werden. Selbst nach chirurgischen Eingriffen abseits des Thorax wurden Exazerbationen beschrieben⁵⁷. Grundsätzlich könnte jedoch auch schlicht die Notwendigkeit invasiver Beatmung, die mit einer hohen Mortalität korreliert^{116,173}, auch im Zuge einer Operation eine ursächliche Rolle spielen. Vom Einsatz einer invasiven Beatmung wird im Falle der IPF vielfach abgeraten. Denn im Rahmen der respiratorischen Insuffizienz profitieren die Patienten nicht und es ergeben sich vermehrt „weaning-Probleme“^{173,196,207}. Dass durch mechanische Beatmung auch die Exazerbation an sich ausgelöst werden, kann vermutet werden.

4.6. Konsequenzen der Ergebnisse im klinischen Alltag für Diagnostik, Therapie und Prophylaxe:

Welche Konsequenzen sollte die Annahme einer respiratorischen Infektion im klinischen Alltag also haben? Die Antibiotikatherapie findet Anwendung, jedoch wird sie nicht kategorisch empfohlen^{17,148}. Eine solche Empfehlung besteht beispielsweise für die Exazerbation der COPD, sofern die Zunahme von Dyspnoe, Sputummenge und Sputumbeschaffenheit gegeben sind¹⁹⁸ und für die Exazerbation der Zystischen Fibrose⁵⁵. Auf der anderen Seite ist die Datenlage für diese Erkrankungen umfangreicher und es besteht mehr Erfahrung mit ihrer Behandlung. Das antibiotische Regime sollte dem zu erwartenden Keimspektrum entsprechen. Dieses Spektrum ist nach unseren Ergebnissen in den gramnegativen Bereich verschoben. Jedoch müssen auch grampositive Keime erfasst werden. Bei der starken Assoziation von Exazerbation und erhöhter Mortalität ist also, so denke ich, eine ähnlich breite und früh eskalierte antibiotische Therapie wie beispielsweise in der Therapie der infektexazerbierten COPD anzusetzen¹⁹⁸. Darüber hinaus sind die Impfung gegen Pneumokokken und jährlich gegen Influenza zur Vermeidung von Pneumonien ebenso in Betracht zu ziehen. Eine zielgerichtete antibiotische Therapie erscheint richtig und so ist es nur logisch einen Keimnachweis und auch generell die Infektionsdiagnostik zu forcieren. Das CRP zum 1., 3. und vor allem 7. Tag der stationären Behandlung konnte als wichtiger prognostischer Marker aufgezeigt werden. Es sollte mit einer hohen Frequenz bestimmt werden. Auch das Procalcitonin als sensibler Marker der bakteriellen Infektion und Sepsis¹⁹⁹ sollte bei der hohen Mortalität der Exazerbation herangezogen werden. Blutkulturen und serologische Tests, auf Antikörper gegen virale Pathogene sind oft negativ oder nicht eindeutig zu interpretieren, dennoch können sie im Einzelfall sinnvolle und entscheidende Diagnostika darstellen. Die nativ radiologische Darstellung des Thorax ist gerade für so ausgeprägt verändertes Lungenparenchym wie im Falle der IPF in ihrer Aussage sehr beschränkt^{5,114}. Da die HRCT zur Diagnose und Verlaufsbeurteilung der IPF ohnehin einen großen Stellenwert einnimmt und diese Untersuchungsmodalität eine sensitivere und spezifischere Aussage erlaubt, sollte sie also großzügig und frühzeitig eingesetzt werden. Die Bronchoskopie und bronchoalveoläre Lavage tritt für die IPF zunehmend in den Hintergrund und dient meist zum Ausschluss alternativer Diagnosen¹⁴⁸. Dennoch kann bei vermuteten komplexen Keimspektren eine Bronchoskopie mit BAL zum Erregernachweis sinnvoll sein. Für Fälle der zystischen Fibrose wird aufgrund der massiven Krankheitsprogression unter einer Exazerbation und der häufig problematischen Verläufe mit vielseitig resistenten Keimen regelmäßig eine prophylaktische Therapie mit inhalativen Antibiotika wie Tobramycin durchgeführt⁵⁵.

Auch dies ist ein Ansatz, der für die Therapie des Hochrisikokollektivs der IPF Beachtung in der weiteren wissenschaftlichen Diskussion finden sollte. Dass die Exazerbation in den Wintermonaten gehäuft auftreten ist im klinischen Setting als diagnostisches Indiz verwertbar.

4.7 Therapieaussichten / Aussichten:

Die Beurteilung der medikamentösen Therapie der IPF hat in der letzten Dekade einen Paradigmenwechsel erlebt. Bestand in der Veröffentlichung der Konsensusempfehlung der ATS und ERS von 2000 noch die Maßgabe der zumindest probatorischen Therapie mit Kortikosteroiden, Azathioprin und Cyclophosphamid alleine oder in Kombination für mindestens sechs Monate und einer Fortführung bei objektiver Therapieansprache oder stabilem Krankheitsverlauf⁶³, so sind die Empfehlungen der aktuellen Konsensuskonferenz von ATS, ERS, JRS und ALAT von 2011 prinzipiell gegen eine solche immunsuppressive Therapie und stellen diese nur für den ausführlich aufgeklärten Patienten, der auf medikamentöse Therapie besteht, als Option dar¹⁴⁸ und auch in der deutschen S2K – Leitlinie von 2013 wird lediglich die Therapie mit Pirfenidon empfohlen¹⁷. Die in der Praxis lange und häufig angewandte Kombination aus Prednison, Azathioprin und N-Acetylcystein führte in einer randomisierten, doppelt blinden, Placebo – kontrollierten Studie im Vergleich zur reinen Placebothherapie sogar zu einer signifikant höheren Rate an Hospitalisationen und letalen Verläufen¹⁴⁷. Dennoch bedeutet das nicht, dass nicht vielzählige medikamentöse Therapieansätze bestehen¹. Der mit der aktuell größten Tragweite ist wohl die Zulassung von Pirfenidon in Europa und Asien sowie wahrscheinlich auch bald in Nordamerika als spezifischer antifibrotischer Therapieansatz der IPF. Bereits Ende der 90iger Jahre zeigten Iyer und Mitarbeiter in Hamstern mit einer Bleomycin-induzierten Fibrose, dass die orale Pirfenidongabe die Überexpression von Prokollagen I und III Genen, wie auch die Gesamtmenge von Kollagen im Lungenparenchym und Enzymen der Kollagensynthese, dem TGF- β Protein und seiner Messenger RNA und inflammatorischen Zellen in der bronchoalveolären Lavage dieser Tiere signifikant reduziert⁷⁹. Nakazato zeigte 2002 in einem Zellkulturexperiment die Reduktion proinflammatorischer Zytokine, im speziellen des TNF- α , durch Pirfenidon¹³⁰. Hirano zeigte tierexperimentell den positiven Einfluss von Pirfenidon auf Remodelling und Inflammation nach mehrmaliger Triggerung durch Allergene⁶⁸. Diese Daten legen nahe, dass Pirfenidon seine Wirkung durch Inhibition inflammatorischer und profibrotischer Kaskaden auf Ebene der Transkription und Translation entfaltet. Für IPF Patienten wurde durch Azuma im Rahmen einer doppelt blinden Placebo kontrollierten Studie ein positiver Einfluss auf Vitalkapazität, die Rate

an Exazerbationen und den Sauerstoffsättigungsabfall ausgewählter Patientengruppen während des Sechs-Minuten-Gehtests demonstriert¹³. Noble und Mitarbeiter fassen, in einer 2011 erschienen Arbeit, die Daten zweier randomisierter Phase III Studien (CAPACITY) zusammen, denen zufolge Pirfenidon eine signifikante Reduktion des FVC – Verlustes in IPF Patienten bewirkt¹³⁴. King et al. konnten 2014 an einer weiteren Phase III Studie (ASCEND) ebenfalls eine hoch signifikante Reduktion des FVC – und des VC Verlustes bzw. des Krankheitsprogresses für die Pirfenidonthherapie gegenüber einem Placebo zeigen.⁹² In der gepoolten Analyse aller CAPACITY und ASCEND Daten bewirkt Pirfenidon auch eine signifikante Reduktion der 1 Jahresmortalität. Pirfenidon kann also eine Lebenszeitverlängerung bedeuten. Aber auch wenn es ein kausaler Therapieansatz ist, wird die oft frühletale Prognose qualitativ dennoch nur schwerlich verändert werden können. Die deutsche S2K – Leitlinie gibt die schwache Empfehlung für eine Pirfenidonthherapie und spricht eine starke Empfehlung gegen die Trippletherapie aus N – Acetylcystein, Azathioprin und Prednison aus. Costabel stellt in einem deutschen Übersichtsartikel zusammenfassend aktuelle Therapieansätze vor und räumt dort nur Pirfenidon und N – Acetylcystein einen positiven Effekt auf den Verlauf der IPF ein³⁹. Andere Autoren kommen zu ähnlichen Darstellungen¹. In der klinischen Praxis kann es aktuell nur ein gangbarer Weg sein, zeitnah die Diagnose zu sichern, zu objektivieren ob und in wie weit der jeweilige Patient für eine Lungentransplantation in Frage kommt und medikamentöse Therapie nach ausführlicher Information darüber anzubieten. Dennoch kann man sagen, dass das Verständnis um die IPF maßgeblich gewachsen ist.

4.8.1. Zusammenfassung:

Die Idiopathische pulmonale Fibrose ist eine restriktive Ventilationsstörung immer noch ungeklärter Ätiologie. Sie betrifft vornehmlich Patienten in der 5. und 6. Dekade und tritt tendenziell häufiger im männlichen Geschlecht auf. Bei weitgehend fehlender effektiver Therapie endet ihr Verlauf meist nach wenigen Jahren mit dem Versterben der Patienten. Wir haben postuliert, dass neben der häufig diskutierten primären Krankheitsexazerbation auch eine sekundäre Exazerbation, vor allem im Sinne einer Infektexazerbation, maßgeblichen Einfluss auf den Progress der Erkrankung und deren Mortalität hat. Wir haben im Speziellen die Daten respiratorisch bedingter Hospitalisierungen von insgesamt 100 Patienten der Lungenfibroseambulanz der Uniklinik Gießen mit einer leitliniengerecht gesicherten Diagnose einer IPF retrospektiv untersucht. Wir konnten 104 Exazerbationen ausmachen. Demographische Daten, Nebenerkrankungen, der Rauchstatus, lungenfunktionelle Daten, im Speziellen die

Vitalkapazität, klinische Diagnosen einer Exazerbation, mikrobiologische Keimnachweise und deren Verteilung, laborchemische Parameter, verordnete Antibiotikaregime und andere Medikationen wurden erfasst und für Patienten mit und ohne Exazerbationen neben Überlebenszeitanalysen, multivariate Coxregressionsanalysen zur Identifikation möglicher Risikofaktoren einer Exazerbation durchgeführt und die Verteilung der genannten Merkmale ermittelt. Die primäre und sekundäre Exazerbation der IPF sind ein Pathologikum mit einschneidendem Einfluss auf ihren Verlauf. Das mediane Überleben nach einer ersten Exazerbation mit $283 \pm 133,1$ Tagen, wie auch die signifikante Zunahme der restriktiven Ventilationsstörung nach einer Exazerbation ($p(\%VC_{\text{soll}}) < 0,001$, $p(\%FVC_{\text{soll}}) < 0,001$) im Schnitt um $94,9 \pm 2,4$ ml ($6,5 \pm 1,6\%$) zeigen dies deutlich. Die in der Literatur postulierte Dominanz der primären Krankheitsexazerbation können wir nicht bestätigen. Vielmehr zeigen unsere Daten u.a. zu klinischer Präsentation, laborchemischer Inflammation, mikrobiologischem Pathogennachweis und der prognostischen Bedeutung wechselnder Antibiotikatherapie, dass der Anteil an respiratorischen Infektionen unterschätzt wird. Beispielsweise erfassten wir 74% ($n=77$) der Exazerbationen als vermutete respiratorische Infektion und in rund einem Drittel ($n=23$) ließ sich ein mikrobiologischer Pathogennachweis führen. Die Serum CRP vor allem zum 7. Tag der stationären Behandlung korrelierte hoch signifikant ($p < 0,001$) mit einem letalen Ausgang der Exazerbation und auch das Ausmaß der restriktiven Ventilationsstörung konnte als Risikofaktor der Exazerbation demonstriert werden. Zudem konnte die Therapie mit Cyclophosphamid als signifikanter Risikofaktor einer Exazerbation ermittelt werden. Infektexazerbationen müssen Beachtung im Kontext des Krankheitsverlaufs der IPF finden und bieten mögliche Angriffspunkte für therapeutische Strategien, wie den forcierten und wiederholten Versuch eines Pathogennachweises und den prophylaktischen Einsatz inhalativer Antibiotika. Diese und weitere Konzepte bedürfen weiterer wissenschaftlicher Untersuchung.

4.8.2. Recapitulation/Abstract:

Idiopathic pulmonary fibrosis is a restrictive ventilatory disorder of unknown origin. It affects particularly patients in their fifth and sixth decade and shows a slightly male predominance. With no effective therapy available median survival is poor. We have suggested that besides the primary exacerbation, also known as „acute exacerbation of IPF“, acute deterioration due to an infection plays an important role for the progress of the disease and the mortality. In synopsis of own retrospective data of

100 IPF patients who were referred to the university of Giessen lung center we found 104 exacerbations followed by hospital admission. Demographic data, comorbidities, smoking habits, pulmonary function testings, especially the vital capacity, the clinical diagnosis in case of an exacerbation, evaluation of microbiologic specimens, laboratory parameters, the use of antibiotics and other drugs have been recorded. We have done survival analysis and multivariate cox regression to describe the prognosis of patients with and without exacerbations to identify risk factors for such events.

Primary as well as secondary exacerbation is a circumstance with radical influence on disease progression. A median survival of 283 ± 133.1 days after initial diagnosis and a significant increase of restrictive lung disease ($p(\%VC) < 0.001$, $p(\%FVC_{\text{soil}}) < 0.001$) with a median decline in vital capacity of 94.9 ± 2.4 ml ($6.5 \pm 1.6\%$) following an event of exacerbation clearly show this. That primary exacerbation („acute exacerbation of IPF“) could be more prevalent is an assumption we cannot affirm. Actually our data regarding clinical presentation, laboratory parameters, the analysis of causative pathogens and the prognostic relevance of changing antibiotic regimens and others present evidence that clinically assumed infection is an underestimated phenomenon in IPF patients. In 74% ($n=77$) of events of hospital admission due to pulmonary deterioration the diagnosis has been an assumed pulmonary infection. In 23 of these 77 cases (30%) a microbiologic pathogen has been isolated. Moreover the CRP at the seventh day after hospital admission has been significantly predictive for the fatality of an event ($p < 0.001$). The decline in vital capacity and forced vital capacity shows disease progression and is a risk factor of an exacerbation and higher mortality. Furthermore we have found that the usage of cyclophosphamide is a risk factor of an exacerbation as well. Pulmonary infection can offer an approach to new therapeutic concepts for IPF patients such as pushing microbiologic diagnostics and the preventive use of inhalative antibiotics. These concepts and other ideas need more scientific interest in the future.

5. Abkürzungsverzeichnis:

- 6MWT: 6 – Minuten – Geh – Tests
- AaO₂: Aterioalveoläre Sauerstoffdifferenz
- AE – IPF: Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis
- AIDS: acquired immune deficiency syndrome
- AIP: Acute interstitial pneumonia
- ATS: American Thoracic Society
- BAL: Brochioalveoläre Lavage
- BIP: Bronchiolitis interstitial pneumonia
- Ca: Serumkalzium
- CFA: Cryptogenic fibrosing alveolitis
- CK: Kreatinkinase
- CMV: Zytomegalievirus
- COP: Cryptogenic organizing pneumonia
- COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Crea: Kreatinin
- CRP: C – reaktiven Peptids
- DAD: Diffuse alveolar damage
- DIP: Desquamative interstitial pneumonia
- DLCO: Kohlenstoffmonoxid – Diffusionskapazität
- EBV: Epstein Barr Virus
- ELISA: enzyme linked immunosorbent assay
- ERS: European Respiratory Society
- FEV₁: Einsekundenausatemkapazität
- FVC: Forcierte Vitalkapazität
- GERD: Gastroösophagealer Reflux
- GIP: Giant cell interstitial pneumonia
- Gluc.: Serumglukose
- GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
- GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase
- HHV: humanes Herpesvirus
- HIV: Humanes Immundefizienzvirus
- HRCT: High Resolution Computed Tomography
- HSV: Herpes simplex Virus
- IIP: Idiopathic interstitial pneumonia
- ILD: Interstitielle Lungenerkrankungen
- INR: international normalized ratio
- IPF: Idiopathische Pulmonale Fibrose
- iPFE: Idiopathische pulmonale Fibroelastose
- K: Serumkalium
- KHK: Koronare Herterkrankheit
- LDH: Laktatdehydrogenase
- Leucoc.: Serumleukozyten
- LIP: Lymphoid interstitial pneumonia
- NSIP: Non specific interstitial pneumonia
- pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck

- PEF: peak expiratory flow
- pO₂: Sauerstoffpartialdruck
- RB – ILD: Respiratory bronchiolitis – Interstitial lung disease
- SO₂: Sauerstoffsättigung
- TBB: Transbronchiale Biopsie
- TLC: Totale Lungenkapazität
- UIP: Usual interstitial pneumonia
- Urea: Harnstoff
- VATS: Videoassisted thoracoscopic surgery
- VC: Vitalkapazität

6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis:

Tab. 1. Prävalenz und Inzidenz der IPF:	S.12
Tab. 2. Mortalität und medianes Überleben der IPF	S.13
Tab. 3. Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten dieser Studie	S.30
Tab. 4. Alter und Geschlecht von Patienten mit und ohne Exazerbation der IPF	S.35
Tab. 5. Form der Diagnosesicherung von Patienten mit und ohne Exazerbation	S.36
Tab. 6. Begleiterkrankungen von Patienten mit und ohne Exazerbation der IPF	S.36
Tab. 7. Rauchstatus von Patienten mit und ohne Exazerbation der IPF	S.37
Tab.8. Vitalkapazität (VC) und forcierte Einsekundenkapazität (FEV ₁) von Patienten mit und ohne Exazerbation der IPF	S.38
Tab. 9. Klinische Diagnosen der Exazerbation der IPF	S.38
Tab. 10. Mikrobiologischer Nachweis ursächlicher Pathogene	S.39
Tab. 11. Verteilung der antibiotischen Therapie	S.43
Tab. 12. Anzahl verwendeter antibiotischer Regime bei letaler und nicht letaler Exazerbation der IPF	S.44
Tab. 13 Vergleichende Verteilung der Ursache akuter Exazerbationen der IPF	S.54
Abb. 1. Schematische Darstellung der Begriffsentwicklung der interstitiellen Lungenerkrankungen	S.4
Abb. 2. Verteilung der Merkmale der "usual interstitial pneumonia" in der HRCT	S.9
Abb. 3. Verteilung des Keimspektrums der infektexazerbiertem IPF	S.39
Abb. 4. Vgl. laborchemischer Parameter im Falle der Infektion und anderer Exazerbationen	S.40
Abb5. CRP-Werte von Exazerbationen mit letalem vs. nicht letalem Ausgang	S.41
Abb. 6. Receiver operating characteristic (Spezifität und Sensitivität) bezüglich des CRP zum siebten Tag der stationären Behandlung	S.42
Abb. 7. Risikofaktoren für das Auftreten einer Exazerbation	S.45
Abb. 8. Vergleich Lungenfunktionsparameter vor und nach einer Exazerbation	S.48

Abb. 9. Darstellung der kumulativen Vitalkapazität von Patienten mit und ohne Exazerbation der IPF	S.48
Abb. 10. Kaplan Meyer Kurve: Zeitpunkt der Erstexazerbation nach Diagnose der IPF	S.49

7. Literaturverzeichnis:

1. Adamali HI, Maher TM. Current and novel drug therapies for idiopathic pulmonary fibrosis. *Drug Des Devel Ther.* 2012;6:261-72. doi:10.2147/DDDT.S29928.
2. Adamson IY, Young L, Bowden DH. Relationship of alveolar epithelial injury and repair to the induction of pulmonary fibrosis. *Am J Pathol.* 1988;130(2):377-83.
3. Agarwal R, Jindal SK. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur J Intern Med.* 2008;19(4):227-35. doi:10.1016/j.ejim.2007.04.024.
4. Akira M, Hamada H, Sakatani M, Kobayashi C, Nishioka M, Yamamoto S. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168(1):79-83. doi:10.2214/ajr.168.1.8976924.
5. Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(4):372-8. doi:10.1164/rccm.200709-1365OC.
6. Aliannejad R, Ghanei M. Hepatitis C and pulmonary fibrosis: Hepatitis C and pulmonary fibrosis. *Hepat Mon.* 2011;11(2):71-3.
7. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. *BMJ.* 1994;309(6948):188.
8. Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J.* 2003;22(5):821-6. doi:10.1183/09031936.03.00022703.
9. Ando K, Ohkuni Y, Makino H, Kawamura Y, Motojima S, Kaneko N. [Relationship between the prognosis of interstitial pneumonia and its comorbidities]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2011;49(11):800-9.

10. Araki T, Katsura H, Sawabe M, Kida K. A clinical study of idiopathic pulmonary fibrosis based on autopsy studies in elderly patients. *Intern Med.* 2003;42(6):483-9.
11. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Hepatitis C virus enhances incidence of idiopathic pulmonary fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(38):5880-6. doi:10.3748/wjg.14.5880.
12. Armanios MY, Chen JJ-L, Cogan JD, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2007;356(13):1317-26. doi:10.1056/NEJMoa066157.
13. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):1040-7. doi:10.1164/rccm.200404-571OC.
14. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008;31(1):143-78. doi:10.1183/09031936.00138707.
15. Behr J, Costabel U. [Interstitial lung diseases - historical development, current status, future prospects]. *Pneumologie.* 2010;64(9):573-6. doi:10.1055/s-0030-1255627.
16. Behr J, Demedts M, Buhl R, et al. Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis-extended analyses of the IFIGENIA trial. *Respir Res.* 2009;10:101. doi:10.1186/1465-9921-10-101.
17. Behr J, Günther A, Ammenwerth W, et al. [German guideline for diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pneumologie.* 2013;67(2):81-111. doi:10.1055/s-0032-1326009.
18. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2008;31(6):1357-67. doi:10.1183/09031936.00171307.
19. Behr J. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2012;367(9):869; author reply 870-1. doi:10.1056/NEJMc1207471#SA1.
20. Berbesu E a, Katzenstein A-L a, Snow JL, Zisman D a. Transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia. *Chest.* 2006;129(5):1126-31. doi:10.1378/chest.129.5.1126.
21. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al. Prognostic significance of histopathologic

- subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):199-203. doi:10.1164/ajrccm.157.1.9704130.
22. Blivet S. Outcome of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis Admitted to the ICU for Respiratory Failure. *Chest*. 2001;120(1):209-212. doi:10.1378/chest.120.1.209.
 23. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1382-9. doi:10.1164/rccm.201105-0840OC.
 24. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1231-7. doi:10.1164/rccm.201007-1179OC.
 25. Boixeda R, Rabella N, Sauca G, et al. Microbiological study of patients hospitalized for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AE-COPD) and the usefulness of analytical and clinical parameters in its identification (VIRAE study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:327-35. doi:10.2147/COPD.S30568.
 26. Bousquet J, Humbert M. GINA 2015: the latest iteration of a magnificent journey. *Eur Respir J*. 2015;46(3):579-82. doi:10.1183/13993003.01084-2015.
 27. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63 Suppl 5(11):v1-58. doi:10.1136/thx.2008.101691.
 28. Bruns AHW, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AIM. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2008;32(3):726-32. doi:10.1183/09031936.00003608.
 29. Bundesärztekammer V Der. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. 2001.
 30. Cavazza A, Rossi G, Carbonelli C, Spaggiari L, Paci M, Roggeri A. The role of histology in idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Respir Med*. 2010;104 Suppl :S11-22. doi:10.1016/j.rmed.2010.03.013.
 31. Chambers RC. Procoagulant signalling mechanisms in lung inflammation and fibrosis: novel opportunities for pharmacological intervention? *Br J Pharmacol*.

- 2008;153 Suppl (August 2007):S367-78. doi:10.1038/sj.bjp.0707603.
32. Chung MJ, Goo JM, Im J-G. Pulmonary tuberculosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Radiol.* 2004;52(2):175-9. doi:10.1016/j.ejrad.2003.11.017.
 33. Churg A, Müller NL, Silva CIS, Wright JL. Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(2):277-84. doi:10.1097/01.pas.0000213341.70852.9d.
 34. Churg A, Schwarz M. Transbronchial biopsy and usual interstitial pneumonia: a new paradigm? *Chest.* 2006;129(5):1117-8. doi:10.1378/chest.129.5.1117.
 35. Coelho L, Póvoa P, Almeida E, et al. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care.* 2007;11(4):R92. doi:10.1186/cc6105.
 36. Colby, T V, Lombard CM, Yousem SA KM. Interstitial disease. *Atlas Pulm Surg Pathol.* 1991:227–306.
 37. Collard HR, King TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):538-42. doi:10.1164/rccm.200211-1311OC.
 38. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(7):636-43. doi:10.1164/rccm.200703-463PP.
 39. Costabel U, Bonella F. [Treatment of pulmonary fibrosis. New substances and new interventions]. *Internist (Berl).* 2011;52(12):1422-8. doi:10.1007/s00108-011-2926-0.
 40. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(4):967-72.
 41. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B.* 1972;34(2):187-220.
 42. Davies HR, Richeldi L, Walters EH. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003134. doi:10.1002/14651858.CD003134.
 43. Davison AG, Heard BE, Mcallister WAC. Cryptogenic Organizing Pneumonitis. *Q J Med.* 1983;52(207):382-394.

44. Demoly P, Crestani B, Leroyer C, Magnan A, Mounedji N, Humbert M. Control and exacerbation of asthma: a survey of more than 3000 French physicians. *Allergy*. 2004;59(9):920-6. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00520.x.
45. Egan JJ, Stewart JP, Hasleton PS, Arrand JR, Carroll KB, Woodcock AA. Epstein-Barr virus replication within pulmonary epithelial cells in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax*. 1995;50(12):1234-9.
46. Fechner RE, Greenberg SD, Wilson RK, Stevens PM. Evaluation of transbronchial biopsy of the lung. *Am J Clin Pathol*. 1977;68(1):17-20. doi:10.1378/chest.120.1.213.
47. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest*. 2010;137(1):129-37. doi:10.1378/chest.09-1002.
48. Ferri KF, Kroemer G. Organelle-specific initiation of cell death pathways. *Nat Cell Biol*. 2001;3(11):E255-63. doi:10.1038/ncb1101-e255.
49. Fibla JJ, Brunelli A, Allen MS, et al. Microbiology specimens obtained at the time of surgical lung biopsy for interstitial lung disease: clinical yield and cost analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(1):36-8. doi:10.1016/j.ejcts.2011.03.054.
50. Flaherty KR, Andrei A, King TE, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: do community and academic physicians agree on diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(10):1054-60. doi:10.1164/rccm.200606-833OC.
51. Flaherty KR, Andrei A, Murray S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):803-9. doi:10.1164/rccm.200604-488OC.
52. Flaherty KR, King TE, Raghu G, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(8):904-10. doi:10.1164/rccm.200402-147OC.
53. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(5):543-8. doi:10.1164/rccm.200209-1112OC.
54. Flaherty KR, Travis WD, Colby T V, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1722-7. doi:10.1164/ajrccm.164.9.2103074.

55. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):802-8. doi:10.1164/rccm.200812-1845PP.
56. Frankel SK, Schwarz MI. Update in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(5):463-9. doi:10.1097/MCP.0b013e32832ea4b3.
57. Ghatol A, Ruhl AP, Danoff SK. Exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis triggered by pulmonary and nonpulmonary surgery: a case series and comprehensive review of the literature. *Lung*. 2012;190(4):373-80. doi:10.1007/s00408-012-9389-5.
58. Glatt E, Henke M, Sigmund G, Costabel U. [Cyclophosphamide-induced pneumonitis]. *Rofo*. 1988;148(5):545-9. doi:10.1055/s-2008-1048245.
59. Gribbin J, Hubbard R, Smith C. Role of diabetes mellitus and gastro-oesophageal reflux in the aetiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2009;103(6):927-31. doi:10.1016/j.rmed.2008.11.001.
60. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJP, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax*. 2006;61(11):980-5. doi:10.1136/thx.2006.062836.
61. Grunes D, Beasley MB. Hypersensitivity pneumonitis: a review and update of histologic findings. *J Clin Pathol*. 2013;66(10):888-95. doi:10.1136/jclinpath-2012-201337.
62. Günther A, Korfei M, Mahavadi P, von der Beck D, Ruppert C, Markart P. Unravelling the progressive pathophysiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2012;21(124):152-60. doi:10.1183/09059180.00001012.
63. Gutsche M, Rosen GD, Swigris JJ. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease: A review. *Curr Respir Care Rep*. 2012;1(303):224-232. doi:10.1007/s13665-012-0028-7.
64. Hagimoto N, Kuwano K, Miyazaki H, et al. Induction of apoptosis and pulmonary fibrosis in mice in response to ligation of Fas antigen. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997;17(3):272-8. doi:10.1165/ajrcmb.17.3.2893.
65. Hagimoto N, Kuwano K, Nomoto Y, Kunitake R, Hara N. Apoptosis and expression of Fas/Fas ligand mRNA in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997;16(1):91-101. doi:10.1165/ajrcmb.16.1.8998084.

66. Hamman LVL, Rich ARA. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1944;74:177–212. doi:10.1159/000072819.
67. Hashimoto N, Jin H, Liu T, Chensue SW, Phan SH. Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis. *J Clin Invest.* 2004;113(2):243-52. doi:10.1172/JCI18847.
68. Hirano A, Kanehiro A, Ono K, et al. Pirfenidone modulates airway responsiveness, inflammation, and remodeling after repeated challenge. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006;35(3):366-77. doi:10.1165/rcmb.2005-0452OC.
69. Hiwatari N, Shimura S, Takishima T, Shirato K. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J Exp Med.* 1994;174(4):379-86.
70. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax.* 2002;57(4):338-42.
71. Huang SK, Wettlaufer SH, Chung J, Peters-Golden M. Prostaglandin E2 inhibits specific lung fibroblast functions via selective actions of PKA and Epac-1. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008;39(4):482-9. doi:10.1165/rcmb.2008-0080OC.
72. Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Britton J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet.* 1996;347(8997):284-9. doi:10.1016/S0140-6736(96)90465-1.
73. Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, Gribbin J, Fogarty AW. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(12):1257-61. doi:10.1164/rccm.200805-725OC.
74. Huie TJ, Olson AL, Cosgrove GP, et al. A detailed evaluation of acute respiratory decline in patients with fibrotic lung disease: aetiology and outcomes. *Respirology.* 2010;15(6):909-17. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01774.x.
75. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(2):193-6. doi:10.1164/ajrccm.164.2.2101090.
76. Hyzy R, Huang S, Myers J, Flaherty K, Martinez F. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;132(5):1652-8. doi:10.1378/chest.07-0299.

77. Irving WL, Day S, Johnston ID. Idiopathic pulmonary fibrosis and hepatitis C virus infection. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(6 Pt 1):1683-4. doi:10.1164/ajrccm/148.6_Pt_1.1683.
78. Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(3):670-5.
79. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on procollagen gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289(1):211-8.
80. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(6):639-44. doi:10.1164/rccm.200403-331OC.
81. Jin H-L, Dong J-C. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis: from initial apoptosis of epithelial cells to lung remodeling? *Chin Med J (Engl).* 2011;124(24):4330-8. doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.24.036.
82. Kanzaki M, Kikkawa T, Maeda H, et al. Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias after surgical resection of lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;13(1):16-20. doi:10.1510/icvts.2010.260067.
83. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53(282):457-481. doi:10.2307/2281868.
84. Katzenstein AA, Mukhopadhyay S, Myers JL. Erratum to "Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases" [Hum Pathol 39 (2008) 1275-1294]. *Hum Pathol.* 2008;39(11):1562-81. doi:10.1016/j.humpath.2008.09.001.
85. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol.* 1994;18(2):136-47.
86. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4 Pt 1):1301-15. doi:10.1164/ajrccm.157.4.9707039.
87. Kim DS, Collard HR, King TE. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(4):285-92. doi:10.1513/pats.200601-005TK.
88. Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson a G, Colby T. Acute exacerbation

- of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J*. 2006;27(1):143-50. doi:10.1183/09031936.06.00114004.
89. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1322-8. doi:10.1183/09031936.00092309.
 90. Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ, et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(35):13180-5. doi:10.1073/pnas.0605669103.
 91. King TE, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9685):222-8. doi:10.1016/S0140-6736(09)60551-1.
 92. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-92. doi:10.1056/NEJMoa1402582.
 93. King TE, Costabel U, Statement IC. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):646-64. doi:10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00.
 94. King TE, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(7):1171-81. doi:10.1164/ajrccm.164.7.2003140.
 95. King TE. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(3):268-79. doi:10.1164/rccm.200503-483OE.
 96. Kitaichi M. Pathologic features and the classification of interstitial pneumonia of unknown etiology. *Bull Chest Dis Res Inst Kyoto Univ*. 1990;23(1-2):1-18. doi:10.1086/591392.
 97. Kizer JR, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Association between pulmonary fibrosis and coronary artery disease. *Arch Intern Med*. 2004;164(5):551-6. doi:10.1001/archinte.164.5.551.
 98. Kolb M, Kirschner J, Riedel W, Wirtz H, Schmidt M. Cyclophosphamide pulse

- therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 1998;12(6):1409-14. doi:10.1183/09031936.98.12061409.
99. Kolodsick JE, Peters-Golden M, Larios J, Toews GB, Thannickal VJ, Moore BB. Prostaglandin E2 inhibits fibroblast to myofibroblast transition via E. prostanoid receptor 2 signaling and cyclic adenosine monophosphate elevation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;29(5):537-44. doi:10.1165/rcmb.2002-0243OC.
 100. Kondoh Y, Taniguchi H, Katsuta T, et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2010;27(2):103-10.
 101. Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest*. 1993;103(6):1808-12. doi:10.1378/chest.103.6.1808.
 102. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir Med*. 2006;100(10):1753-9. doi:10.1016/j.rmed.2006.02.002.
 103. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;128(3):1475-82. doi:10.1378/chest.128.3.1475.
 104. Kuwano K, Kunitake R, Kawasaki M, et al. P21Waf1/Cip1/Sdi1 and p53 expression in association with DNA strand breaks in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(2 Pt 1):477-83. doi:10.1164/ajrccm.154.2.8756825.
 105. Kuwano K, Miyazaki H, Hagimoto N, et al. The involvement of Fas-Fas ligand pathway in fibrosing lung diseases. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;20(1):53-60.
 106. Lai C-C, Wang C-Y, Lu H-M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan - a population-based study. *Respir Med*. 2012;106(11):1566-74. doi:10.1016/j.rmed.2012.07.012.
 107. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(5):531-7. doi:10.1164/rccm.200210-1245OC.
 108. Lawson WE, Crossno PF, Polosukhin V V, et al. Endoplasmic reticulum stress in alveolar epithelial cells is prominent in IPF: association with altered surfactant protein processing and herpesvirus infection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;294(6):L1119-26. doi:10.1152/ajplung.00382.2007.

109. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1390-4. doi:10.1164/rccm.201101-0138OC.
110. Leslie KO. Historical perspective: a pathologic approach to the classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Chest*. 2005;128(5 Suppl 1):513S-519S. doi:10.1378/chest.128.5_suppl_1.513S.
111. Leslie KO. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns. *J Clin Pathol*. 2009;62(5):387-401. doi:10.1136/jcp.2008.059782.
112. Liebow AA, Carrington D. The interstitial pneumonias. *Simon M, Potchen EJ, LeMay M, Ed Front Pulm Radiol*. 1969:102–141.
113. Lilliefors HW. On the Kolmogorov-Smirnov Test for Normality with Mean and Variance Unknown. *J Am Stat Assoc*. 1967;62(318):399-402.
114. Lloyd CR, Walsh SLF, Hansell DM. High-resolution CT of complications of idiopathic fibrotic lung disease. *Br J Radiol*. 2011;84(1003):581-92. doi:10.1259/bjr/65090500.
115. Lynch DA, Travis WD, Müller NL, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology*. 2005;236(1):10-21. doi:10.1148/radiol.2361031674.
116. Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. *Respir Med*. 2008;102(10):1355-9. doi:10.1016/j.rmed.2008.06.003.
117. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2(Suppl 2):S27-72. doi:10.1086/511159.
118. Mark GJ, Lehimgar-Zadeh A, Ragsdale BD. Cyclophosphamide pneumonitis. *Thorax*. 1978;33(1):89-93.
119. Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(4):315-21. doi:10.1513/pats.200602-022TK.
120. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 Pt 1):963-7.

121. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009;136(1):10-5. doi:10.1378/chest.08-2306.
122. Meliconi R, Andreone P, Fasano L, et al. Incidence of hepatitis C virus infection in Italian patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 1996;51(3):315-7.
123. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(9):1004-14. doi:10.1164/rccm.201202-0320ST.
124. van Moorsel CHM, van Oosterhout MFM, Barlo NP, et al. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a dutch cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(11):1419-25. doi:10.1164/rccm.200906-0953OC.
125. Moreno MS, Nietmann H, Matias CM, Lobo SM. C-reactive protein: a tool in the follow-up of nosocomial pneumonia. *J Infect*. 2010;61(3):205-11. doi:10.1016/j.jinf.2010.06.005.
126. Mueller-Mang C, Grosse C, Schmid K, Stiebellehner L, Bankier AA. What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics*. 2007;27(3):595-615. doi:10.1148/rg.273065130.
127. Murio C, Soler X, Pérez M, Calero G, Ruiz-Manzano J. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in primary care setting in Spain: the EPOCAP study. *Thorax*. 2010;4(4):215-23. doi:10.1177/1753465810374611.
128. Nadrous HF, Myers JL, Decker PA, Ryu JH. Idiopathic pulmonary fibrosis in patients younger than 50 years. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(1):37-40. doi:10.1016/S0025-6196(11)62955-8.
129. Nakatani Y, Nakamura N, Sano J, et al. Interstitial pneumonia in Hermansky-Pudlak syndrome: significance of florid foamy swelling/degeneration (giant lamellar body degeneration) of type-2 pneumocytes. *Virchows Arch*. 2000;437(3):304-13.
130. Nakazato H, Oku H, Yamane S, Tsuruta Y, Suzuki R. A novel anti-fibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-alpha at the translational level. *Eur J Pharmacol*. 2002;446(1-3):177-85. doi:10.1016/S0014-2999(02)01758-2.
131. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, et al. Long-term course and prognosis of

- idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest*. 2011;140(1):221-9. doi:10.1378/chest.10-2572.
132. Nemery B, Verbeken EK, Demedts M. Giant cell interstitial pneumonia (hard metal lung disease, cobalt lung). *Semin Respir Crit Care Med*. 2001;22(4):435-48. doi:10.1055/s-2001-17386.
 133. Nicholson AG. Lymphocytic interstitial pneumonia and other lymphoproliferative disorders in the lung. *Semin Respir Crit Care Med*. 2001;22(4):409-22. doi:10.1055/s-2001-17384.
 134. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760-9. doi:10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
 135. Nolte FS. Molecular diagnostics for detection of bacterial and viral pathogens in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;47 Suppl 3:S123-6. doi:10.1086/591392.
 136. Okamoto T, Ichiyasu H, Ichikado K, et al. [Clinical analysis of the acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2006;44(5):359-67.
 137. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 1996;25(3):283-91.
 138. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, Norris JM, Wilson CG, Brown KK. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(3):277-84. doi:10.1164/rccm.200701-044OC.
 139. Olson AL, Swigris JJ, Raghu G, Brown KK. Seasonal variation: mortality from pulmonary fibrosis is greatest in the winter. *Chest*. 2009;136(1):16-22. doi:10.1378/chest.08-0703.
 140. Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli S a, King TE. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med*. 1990;88(4):396-404.
 141. Parambil JG, Myers JL, Ryu JH. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest*. 2005;128(5):3310-5. doi:10.1378/chest.128.5.3310.
 142. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary

- disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1256-76. doi:10.1164/ajrccm.163.5.2101039.
143. Peelen L, Wells AU, Prijs M, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: mortality is linked to a decline in gas transfer. *Respirology*. 2010;15(8):1233-43. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01862.x.
 144. Ponnuswamy a, Manikandan R, Sabetpour A, Keeping IM, Finnerty JP. Association between ischaemic heart disease and interstitial lung disease: a case-control study. *Respir Med*. 2009;103(4):503-7. doi:10.1016/j.rmed.2009.01.004.
 145. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(2):101-8. doi:10.1111/j.1469-0691.2004.01044.x.
 146. du Prel J-B, Röhrig B, Hommel G, Blettner M. Choosing statistical tests: part 12 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(19):343-8. doi:10.3238/arztebl.2010.0343.
 147. Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1968-77. doi:10.1056/NEJMoa1113354.
 148. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. doi:10.1164/rccm.2009-040GL.
 149. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 2006;27(1):136-42. doi:10.1183/09031936.06.00037005.
 150. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):810-6. doi:10.1164/rccm.200602-163OC.
 151. Raghu G, Yang ST-Y, Spada C, Hayes J, Pellegrini CA, Series AC. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest*. 2006;129(3):794-800. doi:10.1378/chest.129.3.794.
 152. Ramos C, Montaña M, García-Alvarez J, et al. Fibroblasts from idiopathic

- pulmonary fibrosis and normal lungs differ in growth rate, apoptosis, and tissue inhibitor of metalloproteinases expression. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;24(5):591-8. doi:10.1165/ajrcmb.24.5.4333.
153. Rangappa P, Moran JL. Outcomes of patients admitted to the intensive care unit with idiopathic pulmonary fibrosis. *Crit Care Resusc*. 2009;11(2):102-9.
 154. Rice AJ, Wells AU, Bouros D, et al. Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonias. An autopsy study. *Am J Clin Pathol*. 2003;119(5):709-14. doi:10.1309/UVAR-MDY8-FE9F-JDKU.
 155. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2003;(3):CD002880. doi:10.1002/14651858.CD002880.
 156. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000;117(5 Suppl 2):398S-401S. doi:10.1378/chest.117.5.
 157. Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, et al. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2001;139(3):359-65. doi:10.1067/mpd.2001.117288.
 158. Sakamoto S, Homma S, Kawabata M, et al. [Fatal acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia initially in the right lung after surgery lobectomy for left lung cancer]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2004;42(8):760-6. doi:10.1067/mpd.2001.117288.
 159. Sakamoto S, Homma S, Mun M, Fujii T, Kurosaki A, Yoshimura K. Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia following lung surgery in 3 of 68 consecutive patients: a retrospective study. *Intern Med*. 2011;50(2):77-85. doi:10.2169/internalmedicine.50.3390.
 160. Sanders DB, Bittner RCL, Rosenfeld M, Redding GJ, Goss CH. Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV1 decline in both adults and children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(4):393-400. doi:10.1002/ppul.21374.
 161. Saydain G, Islam A, Afessa B, Ryu JH, Scott JP, Peters SG. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(6):839-42. doi:10.1164/rccm.2104038.
 162. Scadding JG, Hinson KF. Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial fibrosis of the lungs). Correlation of histology at biopsy with prognosis. *Thorax*. 1967;22(4):291-304. doi:10.1136/thx.22.4.291.

163. Scadding JG. Chronic diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Br Med J*. 1960;1(5171):443-50.
164. Scadding JG. FIBROSING ALVEOLITIS. *Br Med J*. 1964;2(5410):686.
165. Selman M, Pardo A. Role of epithelial cells in idiopathic pulmonary fibrosis: from innocent targets to serial killers. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(4):364-72. doi:10.1513/pats.200601-003TK.
166. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(9):558-67. doi:10.1016/S1473-3099(05)70216-4.
167. Simon-Blancal V, Freynet O, Nunes H, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: outcome and prognostic factors. *Respiration*. 2012. doi:10.1159/000329891.
168. Soares Pires F, Caetano Mota P, Melo N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis--clinical presentation, outcome and baseline prognostic factors in a Portuguese cohort. *Rev Port Pneumol*. 2012;19(1):19-27. doi:10.1016/j.rppneu.2012.05.002.
169. Song JW, Hong S-B, Lim C-M, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J*. 2011;37(2):356-63. doi:10.1183/09031936.00159709.
170. Souza CA, Müller NL, Lee KS, Johkoh T, Mitsuhiro H, Chong S. Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(4):995-9. doi:10.2214/AJR.04.1663.
171. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2010;(9):CD003134. doi:10.1002/14651858.CD003134.pub2.
172. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(9):1146-52. doi:10.1164/rccm.200408-1104OC.
173. Stern JB, Mal H, Groussard O, et al. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest*. 2001. doi:10.1378/chest.120.1.213.
174. Stewart JP, Egan JJ, Ross a J, et al. The detection of Epstein-Barr virus DNA in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit*

- Care Med.* 1999;159(4 Pt 1):1336-41. doi:10.1164/ajrccm.159.4.9807077.
175. Suffredini AF, Ognibene FP, Lack EE, et al. Nonspecific interstitial pneumonitis: a common cause of pulmonary disease in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1987;107(1):7-13.
 176. Suga T, Sugiyama Y, Ohno S, Kitamura S. [Two cases of IIP which developed acute exacerbation after bronchoalveolar lavage]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 1994;32(2):174-8. doi:10.1513/pats.200602-019TK.
 177. Suzuki H, Sekine Y, Yoshida S, et al. Risk of acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection for lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis based on preoperative high-resolution computed tomography. *Surg Today.* 2011;41(7):914-21. doi:10.1007/s00595-010-4384-z.
 178. Sverzellati N, De Filippo M, Bartalena T, Piciucchi S, Zompatori M. High-resolution computed tomography in the diagnosis and follow-up of idiopathic pulmonary fibrosis. *Radiol Med.* 2010;115(4):526-38. doi:10.1007/s11547-010-0512-5.
 179. Sweet MP, Patti MG, Leard LE, et al. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(4):1078-84. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.09.085.
 180. Tachibana K, Arai T, Kagawa T, et al. A case of combined sarcoidosis and usual interstitial pneumonia. *Intern Med.* 2012;51(14):1893-7. doi:10.2169/internalmedicine.51.7394.
 181. Tang Y, Johnson JE, Browning PJ, et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2003;41(6):2633-40. doi:10.1128/JCM.41.6.2633.
 182. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(4):293-8. doi:10.1513/pats.200512-131TK.
 183. The British Thoracic Society. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax.* 2008;63 Suppl 4(June):iv1-121. doi:10.1136/thx.2008.097741.
 184. The British Thoracic Society. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. Introduction. *Thorax.* 1999;54 Suppl 1(Suppl 1):S1-14.
 185. Tobin RW, Pope CE, Pellegrini C a, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased

- prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(6):1804-8. doi:10.1164/ajrccm.158.6.9804105.
186. Tomioka H, Sakurai T, Hashimoto K, Iwasaki H. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: role of Chlamydomphila pneumoniae infection. *Respirology*. 2007;12(5):700-6. doi:10.1111/j.1440-1843.2007.01119.x.
 187. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-48. doi:10.1164/rccm.201308-1483ST.
 188. Travis WD, King TE, Society ATSR. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (E. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277-304. doi:10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
 189. Tsukamoto K, Hayakawa H, Sato A, Chida K, Nakamura H, Miura K. Involvement of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2000;55(11):958-61. doi:10.1136/thorax.55.11.958.
 190. Ueda T, Ohta K, Suzuki N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(1):266-8. doi:10.1164/ajrccm/146.1.266.
 191. Uhal BD, Joshi I, Hughes WF, Ramos C, Pardo A, Selman M. Alveolar epithelial cell death adjacent to underlying myofibroblasts in advanced fibrotic human lung. *Am J Physiol*. 1998;275(6 Pt 1):L1192-9.
 192. Umeda Y, Morikawa M, Anzai M, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis after pandemic influenza A (H1N1) vaccination. *Intern Med*. 2010;49(21):2333-6.
 193. Vannella KM, Moore BB. Viruses as co-factors for the initiation or exacerbation of lung fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2008;1(1):2. doi:10.1186/1755-1536-1-2.
 194. Vergnon JM, Vincent M, de Thé G, Mornex JF, Weynants P, Brune J. Cryptogenic fibrosing alveolitis and Epstein-Barr virus: an association? *Lancet*. 1984;2(8406):768-71. doi:10.1111/crj.12002.

195. Vidal S, de la Horra C, Martín J, et al. Pneumocystis jirovecii colonisation in patients with interstitial lung disease. *Clin Microbiol Infect.* 2006. doi:10.1111/j.1469-0691.2005.01337.x.
196. Vincent F, Gonzalez F, Do C-H, Clec'h C, Cohen Y. Invasive mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis or idiopathic non-specific interstitial pneumonia. *Intern Med.* 2011;50(2):173-4; author reply 175. doi:10.2169/internalmedicine.50.4363.
197. Visscher DW, Myers JL. Histologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(4):322-9. doi:10.1513/pats.200602-019TK.
198. Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP, et al. [Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]. *Pneumologie.* 2007;61(5):e1-40. doi:10.1055/s-2007-959200.
199. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(5):426-35. doi:10.1016/S1473-3099(12)70323-7.
200. Wall CP, Gaensler EA, Carrington CB, Hayes JA. Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1981;123(3):280-5.
201. Wang Y, Kuan PJ, Xing C, et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet.* 2009;84(1):52-9. doi:10.1016/j.ajhg.2008.11.010.
202. Wilborn J, Crofford LJ, Burdick MD, Kunkel SL, Strieter RM, Peters-Golden M. Cultured lung fibroblasts isolated from patients with idiopathic pulmonary fibrosis have a diminished capacity to synthesize prostaglandin E2 and to express cyclooxygenase-2. *J Clin Invest.* 1995;95(4):1861-8. doi:10.1172/JCI117866.
203. Wootton SC, Kim DS, Kondoh Y, et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(12):1698-702. doi:10.1164/rccm.201010-1752OC.
204. Xaubet A, Agustí C, Luburich P, et al. Pulmonary function tests and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(2):431-6. doi:10.1164/ajrccm.158.2.9709008.
205. Yamaguchi S, Kubo K, Fujimoto K, Honda T, Sekiguchi M, Sodeyama T.

- Analysis of bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic hepatitis C before and after treatment with interferon alpha. *Thorax*. 1997;52(1):33-7.
206. Yentis SM, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1995;21(7):602-5.
 207. Yokoyama T, Kondoh Y, Taniguchi H, et al. Noninvasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med*. 2010;49(15):1509-14. doi:10.2169/internalmedicine.49.3222.
 208. Yonemaru M, Kasuga I, Kusumoto H, et al. Elevation of antibodies to cytomegalovirus and other herpes viruses in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 1997;10(9):2040-5. doi:10.1183/09031936.97.10092040.
 209. Yüksel M, Ozyurtkan MO, Bostanci K, Ahiskali R, Kodalli N. Acute exacerbation of interstitial fibrosis after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(1):336-8. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.09.036.
 210. Ziegler A, Lange S, Bender R. [Survival analysis: Cox regression]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132 Suppl (17):e42-4. doi:10.1055/s-2007-959039.
 211. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*. 1993;39(4):561-77.
 212. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(10):163-169. doi:10.3238/arztebl.2011.0163.

8. Erklärung zur Dissertation:

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

9. Danksagung:

Ich danke herzlich Herrn Prof. Dr. A. Günther, Herrn Dr. B. Loeh, meinen akademischen Lehrern, meiner Familie, Mareike und Emma.